

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/093259 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04127

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. April 2003 (22.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 19 987.6 3. Mai 2002 (03.05.2002) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: JENDRALLA, Heiner; Ciolfstrasse 11, 65931
Frankfurt (DE). SCHWAB, Wilfried; Am Ruhwehr
22, 65207 Wiesbaden-Naurod (DE). STUEDEMANN,
Thomas; Luisenstr. 5a, 65779 Kelkheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

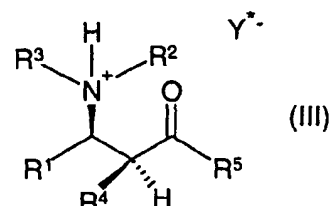
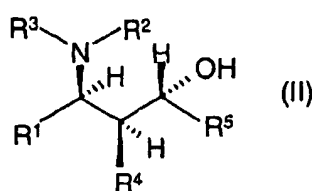
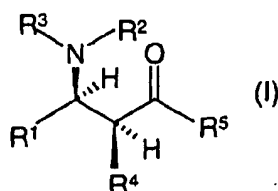
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE β -AMINOKETONES, OPTICALLY ACTIVE 1,3-AMINOALCOHOLS AND METHOD FOR
THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: OPTISCH AKTIVE β -AMINOKETONE, OPTISCH AKTIVE 1,3-AMINOALKOHOLE UND VERFAHREN
ZU DEREN HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to chiral Mannich bases of formula (I), chiral 1,3 aminoalcohols of formula (II) derived there-
from and a method for the production of (I) and (II), beginning with Mannich salts of formula (III) containing a chiral anion Y*.

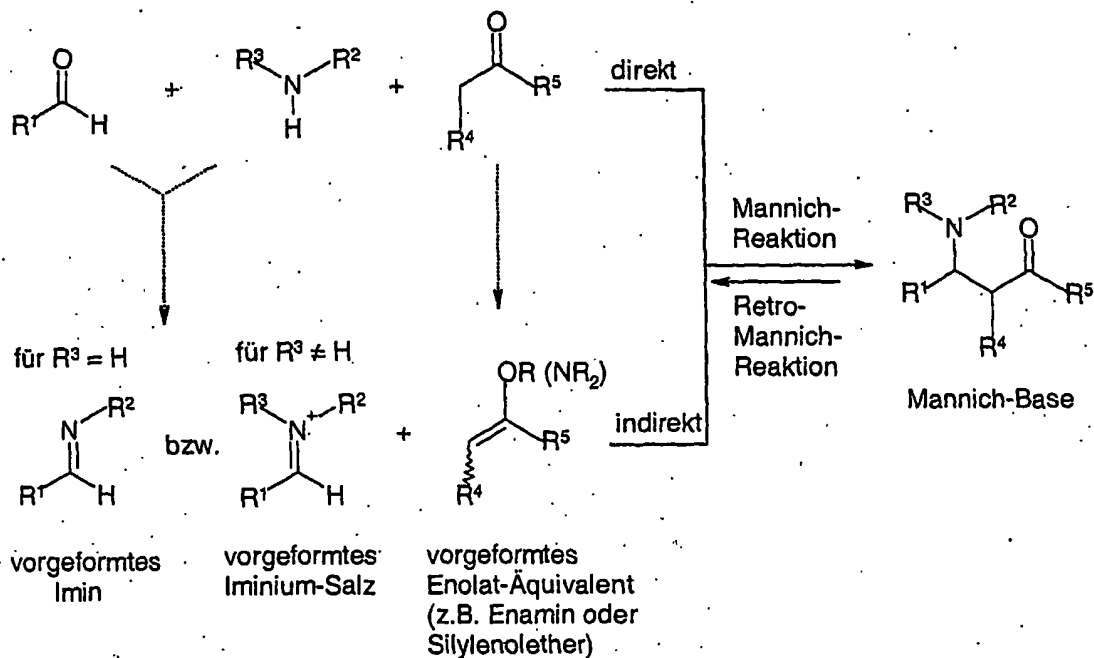
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft chirale Mannich-Basen der Formel (I), davon abgeleitete chirale 1,3-Aminoalko-
hole der Formel (II) und ein Verfahren zur Herstellung von (I) und (II) ausgehend von Mannich-Salzen der Formel (III) enthaltend
ein chirales Anion Y*.

WO 03/093259 A1

Optisch aktive β -Aminoketone, optisch aktive 1,3-Aminoalkohole und Verfahren zu deren Herstellung

Aminoalkylierungen von CH-aciden Verbindungen sind seit ca. 100 Jahren bekannt.

- 5 Sie werden als Mannich-Reaktionen bezeichnet und gehören zu den bedeutendsten C-C-Verknüpfungsreaktionen der Organischen Chemie.



- 10 In seiner ursprünglichen und bekanntesten Form wird die Mannich-Reaktion mit drei Edukten in Form einer „Dreikomponenten-Kupplung“ durchgeführt: Ein enolisierbares Keton, ein nicht enolisierbarer Aldehyd (häufig Formaldehyd oder ein Arylaldehyd) und eine Amin-Komponente (Ammoniak oder ein primäres oder sekundäres Amin) reagieren miteinander unter Bildung eines β -Aminoketons. In dieser „Mannich-Base“
- 15 ist der aktive Wasserstoff des enolisierbaren Ketons durch einen Aminoalkyl-Substituenten ersetzt worden. Diese direkte Variante der Mannich-Reaktion ist industriell besonders attraktiv, denn die drei genannten Edukte sind meistens gut verfügbar und preiswert, zumindest aber sehr gut zugänglich. Außerdem sind diese Edukte in der Regel unempfindlich (d.h. gut lagerbar) und erlauben deshalb ein
- 20 einfaches Handling. Schließlich stellt die direkte Dreikomponenten-Kupplung

kommerzieller Edukte eine einstufige, d.h. denkbar kürzeste, Synthese von β -Aminoketonen dar.

Daneben gibt es industriell weniger attraktive indirekte Varianten der Mannich-Reaktion, in denen vorgeformte Enolat-Äquivalente (meistens Enamine oder Silylenolether) eingesetzt werden. Diese Verbindungen sind in der Regel nicht kommerziell erhältlich oder sind teuer. Ihre vorherige Herstellung stellt eine zusätzliche Synthesestufe dar. Weiterhin sind insbesondere die Trimethylsilylenolether und in geringerem Maße auch die Enamine säure- und hydrolyseempfindlich, schlecht lagerbar und schwierig zu handhaben. Silylenolether mit bestimmten anderen Silylgruppen sind zwar etwas stabiler, aber teuer in der Herstellung. Die hohe Nucleophilie der vorgeformten Enolat-Äquivalente hat Vor- und Nachteile. Sie erlaubt einerseits häufig milde Reaktionsbedingungen und ermöglicht so gelegentlich Mannich-Reaktionen, die in der direkten Variante von zu vielen Nebenreaktionen begleitet sind. Andererseits sind die Aminomethylierungen von vorgeformten Enolat-Äquivalenten häufig Tieftemperaturreaktionen und damit im industriellen Maßstab aufwendig und teuer. Weitere Nachteile stereoselektiver Varianten mit vorgeformten Enolat-Äquivalenten sind der Einsatz industriell problematischer Lewissäure-Katalysatoren, schlechte Löslichkeiten von Reaktionskomponenten bei der tiefen Temperatur und darauf beruhend die Notwendigkeit des Einsatzes großer Lösungsmittelmengen (schlechte Raum/Zeit-Ausbeuten) oder Verwendung problematischer oder teurer Lösungsmittel. Iminium-Salze sind in der Mannich-Reaktion deutlich reaktiver (elektrophiler) als Imine. Dies ist mit Vor- und Nachteilen verbunden, die den oben für vorgeformte Enolat-Äquivalente beschriebenen ähnlich sind.

Asymmetrische Mannich-Reaktionen sind beispielsweise beschrieben in M. Arend et al. (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 1044 - 1070), worin auf Seite 1067 festgestellt wird: „Der Zugang zu enantiomerenreinen Mannich-Basen steckt trotz vielversprechender Überlegungen und einiger wichtiger Erfolge noch in den Anfängen. [...] Bedenkt man die breite Vielfalt der in-situ und ohne Racemisierung möglichen Derivatisierungen der kinetischen Produkte (z.B. zu Aminoalkoholen, Diaminen und

Aminen), dann wird der berechtigte und auch realistische Wunsch nach leistungsfähigen und möglichst allgemein anwendbaren Verfahren zur Kontrolle der absoluten Konfiguration der Produkte verständlich. Katalytische Verfahren, die in weiten anderen Bereichen der Stereochemie bereits als etabliert gelten können, sind hier nahezu unerforscht.

Die Verwendung von stöchiometrischen Mengen von chiralen Auxiliaren in einer asymmetrischen Mannich-Reaktion wird beispielsweise beschrieben von H. Ishitani et al. (J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8180-8186). Diese Methode besitzt keine industrielle Relevanz, da das chirale Auxiliar kovalent mit dem vorgeformten Imin (bzw. seltener mit dem vorgeformten Enolat-Äquivalent) verknüpft wird, um die Mannich-Reaktion als diastereoselektive Addition zu führen. Aufbau, Anknüpfen und, nach erfolgter Mannich-Reaktion, Abspaltung des chiralen Auxiliars erfordern mehrere zusätzliche Synthesestufen. Die Mannich-Additionen waren zudem häufig Tieftemperatur-Reaktionen, die chiralen Auxiliare schlecht zugänglich bzw. nur in einer Absolutkonfiguration verfügbar.

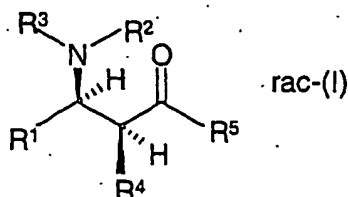
Katalytische asymmetrische Mannich-Varianten wurden zusammengefasst von S.E. Denmark & O.J.-C. Nicaise („Catalytic Enantioselective Mannich-Type Reactions“ in Comprehensive Asymmetric Catalysis, E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer-Verlag: New York, 1999; Vol. 2, Chapter 26.2.9; Seite 954-958). Die katalytischen Varianten sind größtenteils indirekte Mannich-Reaktionen, was ihre industrielle Attraktivität einschränkt. Außerdem müssen komplizierte chirale Übergangsmetallkatalysatoren eingesetzt werden.

Direkte asymmetrische Dreikomponenten Mannich-Reaktionen mit unmodifizierten Ketonen lassen sich durch heteropolymetallische chirale Katalysatoren auf Lanthanid-Basis induzieren; ergeben allerdings wie in S. Yamasaki et al. (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 307-310) beschrieben nur mäßige chemische Ausbeuten ($\leq 16\%$) und Enantiomeren-Überschüsse ($\leq 64\%$ ee).

Die erste direkte katalytische asymmetrische Dreikomponenten-Mannich-Reaktion, die industriellen Ansprüchen nahe kommt, wurde erst kürzlich bekannt (B. List, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9336-9337; vgl. H. Gröger & J. Wilken, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2001, 40, 529 – 532). Darin werden unmodifizierte Ketone mit Aryl- oder Alkyl-Aldehyden und bestimmten Anilin-Derivaten unter Katalyse mit 35 mol% (L)-Prolin in Dimethylsulfoxid oder Chloroform bei Raumtemperatur zu optisch aktiven Mannich-Basen umgesetzt. Die chemischen Ausbeuten waren mäßig bis gut (35-90%), die optischen Reinheiten mittel bis sehr gut (73-96% ee).

Mannich-Basen und ihre Derivate haben zahlreiche industrielle Anwendungen, die in M. Arend et al. (Angew. Chem. 1998, 110, 1096-1122) auf Seite 1045 zusammengestellt sind. Das wichtigste Einsatzgebiet, insbesondere von chiralen Mannich-Basen, ist die Herstellung von Wirkstoffen für Arzneimittel, wie z.B. dem Neuroleptikum Moban. Hierzu wird in Arend et al. auf Seite 1047 festgestellt: „Für die enantioselektive Synthese von β -Aminoketonen und -aldehyden ist die klassische Mannich-Reaktion nicht geeignet. Die meisten medizinischen Wirkstoffe, die sich von Mannich-Basen ableiten, werden daher bislang als Racemate eingesetzt. Enantiomerenreine Mannich-Basen und deren Derivate verwendet man nur dann zur Herstellung von Medikamenten, wenn sie durch Racematspaltung zugänglich sind. Dieser Nachteil fällt umso stärker ins Gewicht, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Bedeutung stereochemisch einheitlicher Wirkstoffe ständig zunimmt (Vermeidung von Isomerenballast und von unerwünschten Nebenwirkungen).“

Racemische β -Aminoketone, die sich durch ein Gemisch einer Verbindung der Formel (I) und deren Enantiomer beschreiben lassen,



in denen die Substituenten $R^1 = \text{Phenyl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^4 = \text{Methyl}$ und $R^5 = \text{Phenyl}$ sind, sind beschrieben in T. Akiyama et al, Synlett 1999, 1045-1048;

in denen $R^1 = p\text{-Tolyl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = p\text{-Methoxycarbonylphenyl}$, $R^4 = \text{Methyl}$ und $R^5 = \text{Phenyl}$ sind, sind beschrieben in N. Shida et al, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 5023-5026;

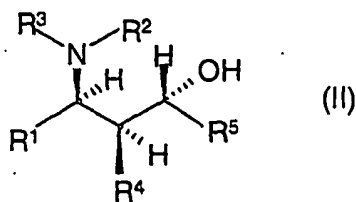
in denen $R^1 = \text{Phenyl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = p\text{-Chlorphenyl}$, $R^4 = \text{Methyl}$ und $R^5 = \text{Phenyl}$ sind, sind beschrieben in CA120: 257988.

in denen $R^1 = \text{tert.-Butyl oder Phenyl}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{Methyl}$ und $R^5 = \text{Phenyl}$ sind, sind beschrieben in E.G. Nolen et al, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 73-74.

Chirale 1,3-Aminoalkohole besitzen, wie z.B. das Analgetikum Tramadol, Bedeutung als Arzneimittelwirkstoffe, sowie als chirale Hilfsstoffe für asymmetrische Synthesen, beispielsweise dokumentiert in S. Cicchi et al. („Synthesis of new enantiopure β -amino alcohols: their use as catalysts in the alkylation of benzaldehyde by diethylzinc“, Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8, 293-301).

Die begrenzt diastereoselektive Reduktion von Mannich-Basen mit LiAlH_4 wurde bereits 1985 von J. Barluenga et al. („Diastereoselective synthesis of β -amino alcohols with three chiral centers by reduction of β -amino ketones and derivatives“ J. Org. Chem. 1985, 50, 4052-4056) beschrieben.

Chirale 1,3-Aminoalkohole der Formel (II),

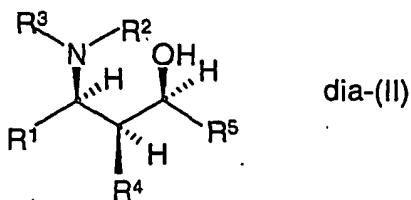


d.h. mit (SR,RS,SR)-Konfiguration, konnten bisher nicht mit industriell brauchbaren Diastereoselektivitäten aus Mannich-Basen der Formel (I) hergestellt werden.

Die Zuordnung der (R)- oder (S) - Konfiguration beruht auf den Prioritätsregeln von Cahn, Ingold und Prelog. Diese Priorisierung kann sich umkehren, wenn man einen oder mehrere Substituenten modifiziert. Die Bezeichnung (SR,RS,SR) besagt, daß bei dieser Verbindung das mittlere Stereozentrum (das R⁴ als Substituent trägt) die (R)-Konfiguration hat, wenn die beiden äußeren Stereozentren (S)-Konfiguration haben (dies ist die in Formel II gezeichnete Konfiguration) oder aber, daß das mittlere Stereozentrum (S)-Konfiguration hat, wenn die beiden äußeren Stereozentren (R)-Konfiguration haben (dies ist das Spiegelbild der in Formel (II) gezeichneten Konfiguration). Die Konfiguration des Stereoisomers hängt von der Wahl des chiralen Anions Y⁻ *vide infra* ab. Die oben genannte Konfigurationsbezeichnung (SR,RS,SR) bezieht sich auf das Modellprodukt wie in den Beispielen konkretisiert, kann sich bei anderen Verbindungen oder Substituenten aber umkehren. Eindeutig wird die Stereochemie der Verbindung der Formel (II) durch die Strukturformel wiedergegeben.

Eine mehrstufige enzymatische Methode zur Produktion von chiralen 1,3-Aminoalkoholen, ausgehend von racemischen Butan-1,4-diolen, ist beschrieben im US-Patent US 5,916,786.

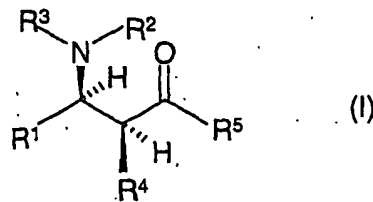
Bei der Carbonyl-Reduktion von α -chiralen β -Aminoketonen mit LiAlH₄ (Lithiumaluminiumhydrid) oder mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin-Katalysatoren entsteht bevorzugt der 1,3-Aminoalkohol dia-(II), dessen Hydroxykonfiguration entgegengesetzt (diastereomer) gegenüber Formel (II) ist, wenn der Aminosubstituent tertiär ist,



und es entsteht ein etwa äquimolares Gemisch der Diastereomere (II) und dia-(II), wenn der Aminosubstituent sekundär ist (M.-J. Brienne et al., Bull. Soc. Chim. France 1969, 2395; A. Andrisano & L. Angiolini Tetrahedron 1970, 26, 5247).

Die Patentanmeldung EP 1117645 beschreibt optisch aktive 1,3-Aminoalkohole der Formel (II), wobei $R^1 = o\text{-Aminophenyl}$, $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = 2\text{-Pyridyl}$ und $R^5 = \text{Phenyl}$ oder 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl sind, die über eine vorherige klassische Racematspaltung hergestellt worden waren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I) oder deren Enantiomer,



wobei

R^1

1. Wasserstoff,
2. tert.-Butyl-Gruppe oder
3. ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest R^6 ist, wobei der Arylrest R^6 ein carbocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen oder ein heterocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen ist, wobei 1 bis 4 C-Atome durch N, O oder S ersetzt sind, wobei R^6 unsubstituiert ist oder 1 bis 5 Substituenten trägt, die unabhängig voneinander (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Alkanoyl (-CO-(C₁-C₇)Alkyl), Aroyl (-CO-(C₅-C₁₄)Aryl), Fluoro, Chloro, Bromo, Iodo, Hydroxy, (C₁-C₇)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkoxy, (C₅-C₁₄)Aryloxy, (C₁-C₇)Alkanoyloxy, (C₅-C₁₄)Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, -O-CO-SR, -O-CS-NHR, -O-CS-NRR', -O-CS-OR, -O-CS-SR, -O-SO₂-(C₁-C₇)Alkyl, -O-SO₂-(C₅-C₁₄)Aryl, Nitro, -NH-CO-R, -NR'-CO-R, -NH-CO-OR, -NR'-CO-OR, -NH-CO-NHR, -NR'-CO-NHR, -NR'-CO-NRR'', Di(C₁-C₇)alkylamino, Di(C₅-C₁₄)arylamino, N-(C₁-C₇)Alkyl-N-(C₅-C₁₄)aryl-amino, (C₁-C₇)Alkylthio, (C₅-C₁₄)Arylthio, (C₁-C₇)Alkylsulfonyl,

(C₅-C₁₄)Arylsulfonyl, (C₅-C₁₄)Arylsulfoxidyl, oder ein unsubstituierter Arylrest R⁶ bedeuten,

wobei R, R' und R'' jeweils unabhängig voneinander (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl oder (C₅-C₁₄)Aryl bedeuten,

vorzugsweise ein Arylrest mit 6-10 C-Atomen, besonders bevorzugt ein carbocyclischer Arylrest mit 6-10 C-Atomen,

ferner bevorzugt ein Rest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Pyridyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzochinoliny, Pyridaziny, Pyrimidiny, Pyraziny, Triaziny, Tetraziny, Benzopyridaziny, Benzopyrimidiny, Benzopyraziny (Chinoxaliny), Benzotriaziny, Pyridopyridiny, Pyridochinoliny (Phenanthroliny), Benzochinoxaliny (Phenaziny), Pyrroly, Benzopyrroly (Indoly), Benzindoly, Pyrazoly, Benzopyrazoly, Imidazoly, Benzimidazoly, Triazoly, Benzotriazoly, Tetrazoly, Imidazopyrimidiny (9H-Puriny), Furany, Benzofurany, Dibenzofurany, Thiophen, Benzothiophen, Dibenzothiophen, Isoxazoly, Benzisoxazoly, Oxazoly, Benzoxazoly, Oxadiazoly, Benzoxadiazoly, Thiazoly, Benzothiazoly, Isothiazoly, Benzisothiazoly, Thiadiazoly oder Benzthiadiazoly,

besonders bevorzugt ein Rest R⁷, wobei R⁷ definiert ist als Rest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzochinoliny, wobei R⁷ unsubstituiert oder mit bis zu 5 Substituenten versehen ist, die unabhängig voneinander bedeuten: (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Fluoro, Chloro, Bromo, (C₁-C₇)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkoxy, (C₅-C₁₄)Aryloxy, (C₁-C₇)Alkanoyloxy, (C₅-C₁₄)Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, Nitro, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinoliny, Isochinoliny oder Benzochinoliny,

speziell bevorzugt ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest R⁸, wobei R⁸ definiert ist als ein Rest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Chinoliny, wobei R⁸ unsubstituiert oder mit bis zu 5 Substituenten versehen ist, die unabhängig voneinander bedeuten: Nitro, Fluoro, Chloro oder Bromo,

R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff,
 2. (C_1-C_7) Alkyl,
wobei (C_1-C_7) Alkyl unsubstituiert oder substituiert ist mit einem Arylrest R^6 ,
 3. (C_3-C_7) Cycloalkyl oder
 4. ein Arylrest R^6 bedeutet,
- vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Arylrest R^7 ,
besonders bevorzugt unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Arylrest R^8 ,

R^5 ein Arylrest R^8 ist,
bevorzugt ein Arylrest R^7 ,
besonders bevorzugt ein Arylrest R^8 ,

ausgenommen eine Verbindung der Formel (I), in der R^1 = o-Aminophenyl oder o-Nitrophenyl, R^2 = H, R^3 = 2-Pyridyl, R^4 = 2-Pyridyl und R^5 = Phenyl oder 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl ist.

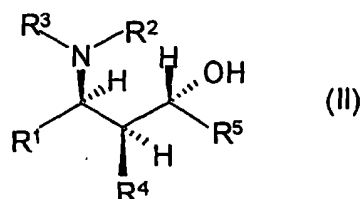
Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel (I) wie oben beschrieben, wobei eine Verbindung der Formel (I), in der R^1 = o-Aminophenyl oder o-Nitrophenyl, R^2 = H, R^3 = 2-Pyridyl optional substituiert mit Methyl, Fluor oder MeO, R^4 = 2-Pyridyl optional substituiert mit OH, CH_2OH , MeO, CHO oder NH_2 , und R^5 = Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl oder Heteroaryl optional substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Iod, OH, NO_2 , (C_1-C_7) -Alkyl, CHO, $-(C=O)-(C_1-C_8)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylthio oder Pyridyl, ausgenommen ist.

Alkyl- und Alkoxy-Reste können verzweigt oder unverzweigt sein.

(C_1-C_7) Alkyl-Reste sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl.

(C₃-C₇)Cycloalkyl sind beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 2-Methylcyclopentyl, 3-Methylcyclohexyl.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner eine Verbindung der Formel (II),



wobei die Reste R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie in der Verbindung der Formel (I) definiert sind, oder deren Enantiomer oder deren Salze,

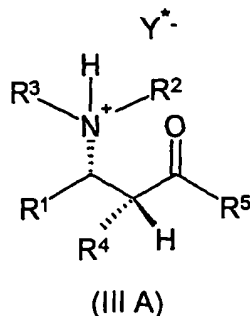
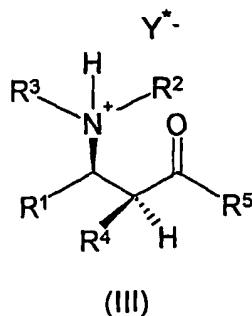
ausgenommen eine Verbindung der Formel (II), in der R¹ = o-Aminophenyl oder o-Nitrophenyl, R² = H, R³ = 2-Pyridyl, R⁴ = 2-Pyridyl und R⁵ = Phenyl oder 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl sind.

Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel (II) wie oben beschrieben, wobei eine Verbindung der Formel (II), in der R¹ = o-Aminophenyl oder o-Nitrophenyl, R² = H, R³ = 2-Pyridyl optional substituiert mit Methyl, Fluor oder MeO, R⁴ = 2-Pyridyl optional substituiert mit OH, CH₂OH, MeO, CHO oder NH₂, und R⁵ = Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl oder Heteroaryl optional substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Iod, OH, NO₂, (C₁-C₇)-Alkyl, CHO, -(C=O)-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylthio oder Pyridyl, ausgenommen ist.

Während des gesamten Anmeldungstextes ist bei Angabe einer Stereoformel darunter entweder die durch die Stereoformel ausgedrückte Absolutkonfiguration oder deren Enantiomer zu verstehen, wobei die Verbindungen stets in einer Enantiomerenreinheit von größer gleich 90% ee, vorzugsweise größer gleich 95% ee, besonders bevorzugt größer gleich 98% ee vorliegen. Insbesondere gilt dies für Verbindungen der Formeln (I), (II) und (III).

Unter einer "klassischen Racematspaltung" verstehen wir während des gesamten Anmeldungstextes die Trennung von Bild und Spiegelbild eines racemischen Stoffes durch Einsatz eines (weitgehend) enantiomerenreinen Hilfsstoffes unter Bildung von diastereomeren Salzen, die aufgrund unterschiedlicher physikalischer Eigenschaften, z.B. unterschiedlicher Löslichkeiten, voneinander getrennt werden, wobei es unter den Bedingungen der Racematspaltung nicht zu einer (signifikanten) Umwandlung von Bild zu Spiegelbild kommt. Die maximal erzielbare Ausbeute des enantiomerenreinen Stoffes mittels einer klassischen Racematspaltung beträgt 50%. Sie unterscheidet sich grundlegend von der "dynamischen Racematspaltung", bei der sich Bild und Spiegelbild unter den Bedingungen der Racematspaltung ineinander umwandeln und darum Ausbeuten des enantiomerenreinen Stoffes bis zu 100% erzielbar sind. Dynamische Racematspaltungen können im Prinzip kinetisch kontrolliert oder thermodynamisch kontrolliert sein. Eine Gruppe von Reaktionen innerhalb der thermodynamisch kontrollierten dynamischen Racematspaltungen sind die Kristallisations-induzierten dynamischen Racematspaltungen. Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Beispiele gehören zu dieser Gruppe von Reaktionen.

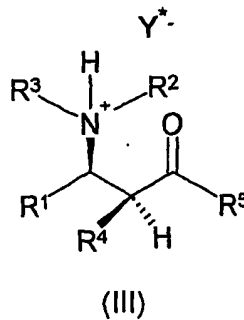
Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel (III) oder deren Diastereomer (III A),



Salze der β-Aminoketone der Formel (I), deren Kation hohe Enantiomerenüberschüsse und sehr hohe Diastereomerenreinheit (syn / anti – Verhältnis) aufweist, in einfacher Weise durch direkte Vierkomponenten-Kupplung, basierend auf einer dynamischen Racematspaltung, in hoher Ausbeute hergestellt werden können.

Das Kation von (III A) ist enantiomer zum Kation von (III). Da das Anion $Y^{\star-}$ aber homochiral ist, stellt die Verbindung (III A) ein Diastereomer zur Verbindung (III) dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (III) oder deren Diastereomer (III A),



wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie in der Verbindung der Formel (I) definiert sind,

und wobei das Anion $Y^{\star-}$ die konjugierte Base einer optisch aktiven, organischen Brönstedt-Säure (Protonen-Säure) ist,

vorzugsweise eine optisch aktive natürlich vorkommende oder industriell hergestellte Carbonsäure, beispielsweise (R)-(-)-Mandelsäure, (S)-(+)-Mandelsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, (+)-Di-O,O'-pivaloyl-D-weinsäure [(+)-DPWS], (-)-Di-O,O'-pivaloyl-L-weinsäure, [(-)-DPWS], (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-weinsäure, (-)-O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäure, (-)-Di-O,O'-benzoyl-L-weinsäure-mono(dimethylamid), (+)-O,O'-Dianisoyl-D-weinsäure [(+)-DAWS], (-)-O,O'-Dianisoyl-L-weinsäure [(-)-DAWS], (+)-Di-O,O'-p-Toluyyl-D-weinsäure, (-)-Di-O,O'-p-Toluyyl-L-weinsäure, D-(+)-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, L-(+)-Milchsäure, D-(-)-Milchsäure, (S)-(-)-2-(Phenylaminocarbonyloxy)-propionsäure, (R)-(+)-2-(Phenylaminocarbonyloxy)-propionsäure, D-(+)-Gluconsäure, (-)-2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure, (D)-(-)-Chinasäure, (-)-3,4,5-Trihydroxy-1-cyclohexen-1-carbonsäure [Shikimisäure], (S)-(+)-(2,2-Dimethyl-5-oxodioxolan-4-yl)-essigsäure, (+)-Camphersäure, (-)-Camphersäure, (1R)-(+)-Camphansäure, (1S)-(-)-Camphansäure, (R)-(-)-O-

Acetylmandelsäure, (S)-(+)-O-Acetylmandelsäure, (R)-2-Phenoxy-propionsäure, (S)-2-Phenoxy-propionsäure, (S)-(+)- α -Methoxyphenylessigsäure, (R)-(-)- α -Methoxyphenylessigsäure, (R)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäure, (S)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäure, (S)-(+)-2-Phenyl-propionsäure, (R)-(-)-2-Phenylpropionsäure, (R)-(+)-2-Chlor-propionsäure, (S)-(-)-2-Chlor-propionsäure, (R)-(+)-N-(α -Methylbenzyl)phthalsäuremonoamid, (S)-(-)-N-(α -Methylbenzyl)phthalsäuremonoamid, (R)-(-)-5-Oxotetrahydrofuran-2-carbonsäure, (S)-(+)-5-Oxotetrahydrofuran-2-carbonsäure, D-(+)-3-Phenylmilchsäure, L-(-)-3-Phenylmilchsäure, L-(+)- α -Hydroxyisovaleriansäure, D-(-)- α -Hydroxyisovaleriansäure, (+)-Menthylxyessigsäure, (-)-Menthylxyessigsäure, (+)-mono-(1S)-Menthylphthalat, (-)-mono-(1R)-Menthylphthalat, (+)-trans-5-Norbomen-2,3-dicarbonsäure, (-)-trans-5-Norbomen-2,3-dicarbonsäure, (R)-(+)-Methylbernsteinsäure, (S)-(-)-Methylbernsteinsäure, (R)-(+)-6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure [(R)-(+)-Trolox[®]], (S)-(-)-6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure [(S)-(-)-Trolox[®]], (S)-(+)-2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure [(S)-Ibuprofen], (R)-(-)-2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure [(R)-Ibuprofen], (+)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure [(+)-Naproxen], (-)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure [(-)-Naproxen], sowie die verfügbaren natürlichen oder unnatürlichen α - oder β -Aminosäuren und deren gut zugängliche Derivate, insbesondere N-acylierte Derivate,

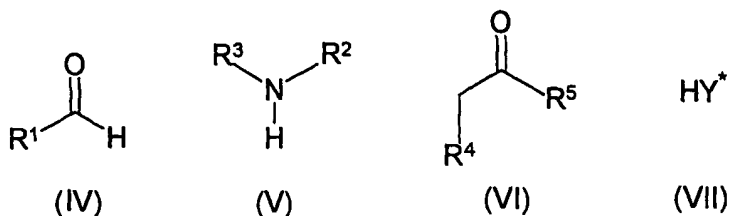
oder eine optisch aktive Sulfonsäuren, beispielsweise (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure, (1R)-(-)-Campher-10-sulfonsäure, (-)-3-Brom-campher-8-sulfonsäure, (+)-3-Brom-campher-10-sulfonsäure,

oder ein optisch aktives Phosphorsäure-, Phosphinsäure- oder Phosphonsäure-Derivat, beispielsweise (R)-(-)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-hydrogen-phosphat, (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-hydrogenphosphat, (+)-Phosphinothricin, (-)-Phosphinothricin],

oder ein optisch aktives Phenol, beispielsweise (R)-(+)- oder (S)-(-)-Binaphthol,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Verbindungen der Formeln (IV), (V), (VI) und (VII)

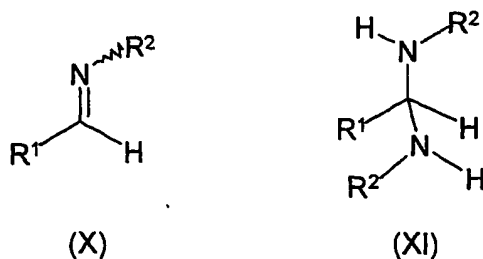


wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 in den Verbindungen der Formeln (IV), (V), (VI) und (VII) wie in der Verbindung der Formel (I) definiert sind,

in einem oder mehreren geeigneten Lösungsmitteln oder ohne Lösungsmittel zur Verbindung der Formel (III) umgesetzt werden,

wobei entweder die Verbindungen der Formeln (IV), (V), (VI) und (VII) in einer direkten Mannich-Reaktion gleichzeitig umgesetzt werden,

oder zunächst die Verbindungen der Formeln (IV) und (V) zu einem Imin der Formel (X) oder zu einem Aminoal der Formel (XI) reagieren, das optional isoliert werden kann,



und die Verbindung der Formel (X) oder (XI) anschliessend unter Zusatz der Verbindungen der Formel (VI) und (VII) zu einer Verbindung der Formel (III) umgesetzt werden.

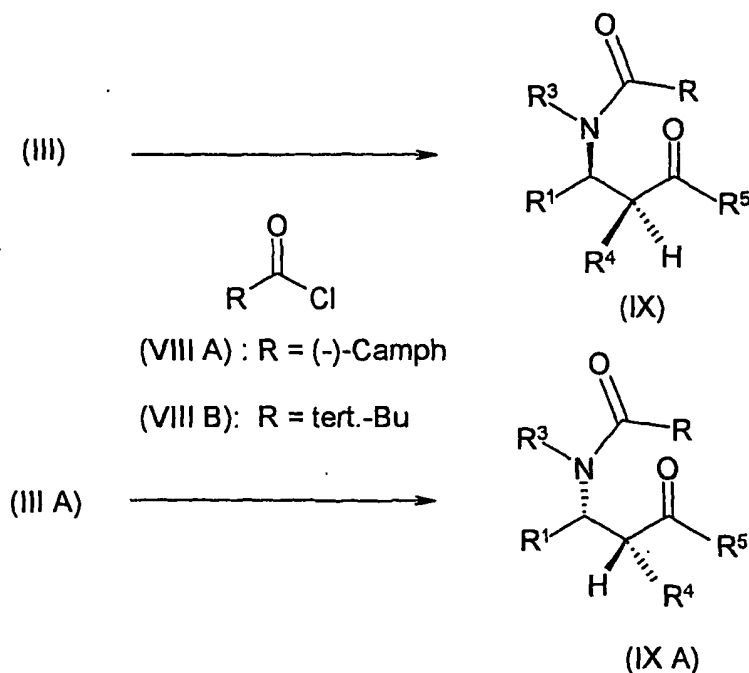
Die oben beschriebene Reaktion zu einer Verbindung der Formel (III) wird im folgenden Verfahrensschritt 1 genannt.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden die vier Komponenten der Formel (IV), (V), (VI), (VII) und optional ein geeignetes Lösungsmittel in einen Reaktor gegeben und gerührt. Die Zugabereihenfolge ist unkritisch. Im großen Maßstab ist es, insbesondere wenn es sich bei (IV) – (VII) um Feststoffe handelt, am praktikabelsten, diese Edukte im Reaktor vorzulegen und das Solvent dann, falls notwendig unter Kühlung, zulaufen zu lassen. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf die gewünschte Reaktionstemperatur erwärmt. In der normalen Durchführungsform liegt anfangs eine Lösung vor. Insbesondere wenn eine oder mehrere der vier Komponenten schwerlöslich sind, kann der Verfahrensschritt aber auch so durchgeführt werden, daß die schwerlöslichen Edukte erst mit fortschreitender Reaktion in Lösung gehen. Aufgrund der nach einiger Zeit einsetzenden Kristallisation der Salze (III) und (III A) kann in letzterem Fall während des gesamten Reaktionsverlaufs eine Suspension vorliegen.

Entnimmt man, ausgehend von einer klaren Lösung der Edukte (IV) – (VII) dem Reaktionsgemisch eine Probe, unmittelbar nachdem die Kristallisation der Salze (III) / (III A) eingesetzt hat und filtriert diese Probe, so stellt man bei der Analyse fest, daß im Niederschlag das Salz (III) geringfügig bis mäßig, aber signifikant, gegenüber dem diastereomeren Salz (III A) überwiegt. Im Filtrat liegen die Salze (III) und (III A) hingegen im Verhältnis 1:1 vor. Im weiteren Reaktionsverlauf nimmt die Niederschlagsmenge kontinuierlich zu und das Verhältnis von (III) zu (III A) steigt kontinuierlich an, während es im Filtrat bei 1:1 verharrt. Schließlich geht die Reaktion in einen stationären Zustand über, wobei weder die Niederschlagsmenge, noch das Verhältnis von (III) zu (III A) weiter ansteigt. Die Niederschlagsmenge lag in der Regel bei 85-95% der Theorie und der Enantiomerenüberschuß der Mannich-Base (I) im (III) / (III A)-Niederschlag bei 90-99% ee.

Die Bestimmung des Enantiomeren-Verhältnisses kann wegen der Retro-Mannich-Tendenz von (III) und (III A) in der Regel nicht durch direkte HPLC- oder DC-Analyse

erfolgen. Eine Bestimmung per NMR ist zwar prinzipiell möglich, aber wegen Signalüberlagerungen ungenau. Am besten erfolgt die Bestimmung nach Derivatisierung der Probe mit optisch reinem (+)- oder (-)-Camphansäurechlorid (VIII A) oder achiralem Pivaloylchlorid (VIII B) per HPLC:



Die N-acylierten Derivate (IX) und (IX A) sind stabil und können keine Retro-Mannich-Reaktion mehr unterlaufen. Die Verwendung von (-)-Camphansäurechlorid hat den Vorteil, daß die Derivate (IX) und (IX A) Diastereomere sind und sich deshalb auf konventionellen HPLC-Säulen mit achiraler stationärer Phase voneinander trennen lassen. Die Methode hat aber den Nachteil, daß es während der Derivatisierung zu einer (meistens geringfügigen) Verfälschung der Stereoisomerenverhältnisse (unerwünschte kinetische Racematspaltung) kommen kann, da die Reaktionsgeschwindigkeiten von (III) und (III A) mit diesem Säurechlorid nicht identisch sind. Mit dem achiralen Pivaloylchlorid (VIII B) müssen (III) und (III A) mit gleicher Geschwindigkeit reagieren, so daß eine Verfälschung der Stereoisomerenverhältnisse hier ausgeschlossen ist. Die Derivatisierungsprodukte (IX) und (IX A) sind in diesem Fall aber Enantiomere, so daß für ihre Trennung eine HPLC-Säule mit chiraler stationärer Phase benötigt wird. Aus den Analysen einer großen

Probenzahl ergibt sich, daß die mit (-)-Camphanoylchlorid bestimmten Enantiomeren-Überschüsse gegenüber den zuverlässigeren Bestimmungen mit Pivaloylchlorid um bis zu 4% zu schlechteren ee-Werten verfälscht sind.

Beispielhaft für die zeitliche Zunahme des Anteils des Produktes (III) zu Lasten von (III A) im Niederschlag einer Vierkomponenten-Kupplungsreaktion wurde eine Reaktion untersucht, wobei R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl und $HY^* = (+)$ -Di-O,O'-pivaloyl-D-weinsäure bedeutet, und wobei das Solvent = Ethanol, und die Reaktionstemperatur = 20-25°C war.

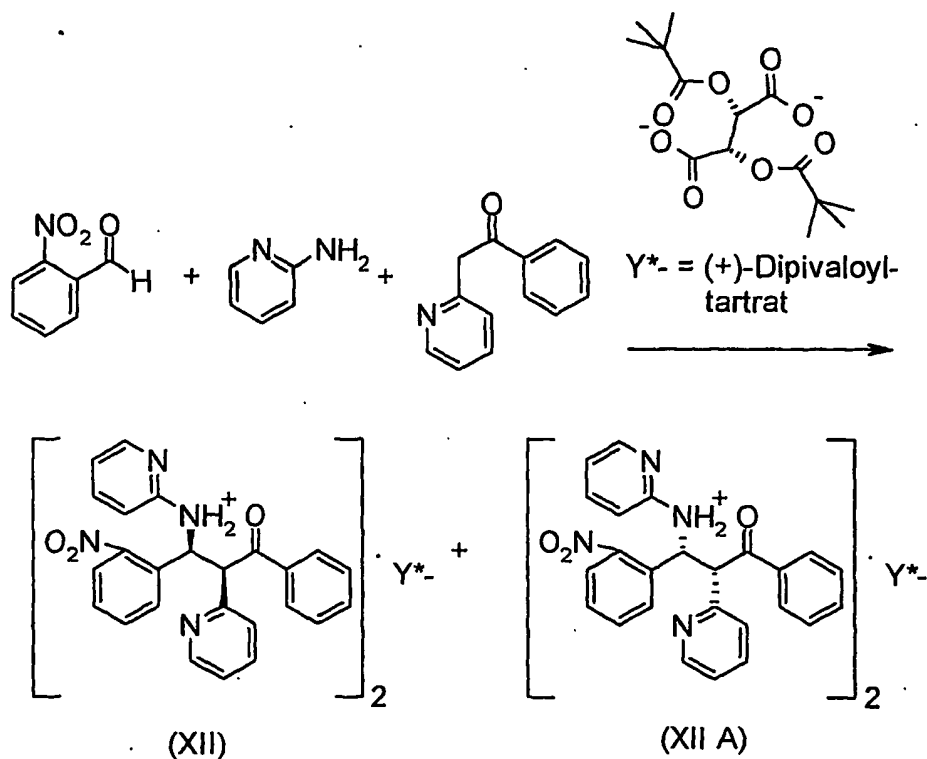


Tabelle 1: Zeitlicher Verlauf der Bildung einer beispielhaften Verbindung der Formel (III) im Verhältnis zur deren Enantiomer

t [h]	Gehalt an (XII) [%]	Gehalt an (XII A) [%]
21	62,68	37,32
46	67,27	32,73
62,5	69,67	30,33

130	78,40	21,60
154,5	83,68	16,32
177	86,74	13,26
202	89,99	10,01
225	94,89	5,11
297	96,91	3,09
322	97,67	2,33

Im Niederschlag (XII) / (XII A) kommen jeweils zwei Kationen auf jedes (+)-DPWS-Anion. Das Reaktionsgemisch wurde bei diesem Versuch mit einem Teflon-überschichteten Magnetrührfisch in einem Rundkolben gerührt. Die erste, nach 21 Stunden entnommene Probe, enthielt (III) und (III A) im Verhältnis 62.7 : 37.3. Nach 322 Stunden betrug das Verhältnis 97.7 : 2.3. Dies entspricht einem Enantiomeren-Überschuß der zugrundeliegenden freien Base von 95.4% ee. Der Anstieg des (XII) / (XII A) – Verhältnisses im Niederschlag der Vierkomponenten-Kupplung erfolgt umso rascher, je höher die Reaktionstemperatur ist und zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Lösungsmittel und von der Natur der chiralen Brönstedt-Säure (VII).

Für optimale Resultate wird der erfindungsgemäße Verfahrensschritt 1 bevorzugt unter Einsatz eines Rührers durchgeführt, der besonders effiziente Durchmischung und Zerkleinerung von Feststoffpartikeln in der Reaktionssuspension gewährleistet.

Der erfindungsgemäße Verfahrensschritt 1 kann in Wasser, mit oder ohne Zusatz organischer Lösungsmittel und / oder Löslichkeitsvermittler durchgeführt werden, oder, wenn eines oder mehrere der Edukte (IV) – (VII) bei der Reaktionstemperatur flüssig ist, auch in Abwesenheit von Lösungsmitteln („neat“).

Ein geeignetes Lösungsmittel ist Wasser oder ein organisches Lösungsmittel, oder ein Gemisch von Wasser mit einem organischem Lösungsmittel, optional enthaltend ein löslichkeitsverbesserndes Additiv, z.B. einen Phasentransfer-Katalysator, wobei organische Lösungsmittel in 100%iger Reinheit oder in technischer Qualität vorliegen können und beispielsweise ein C₁-C₈-Alkohol, verzweigt oder unverzweigt,

vorzugsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder n-Butanol, oder ein ketonisches Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton oder Methylethylketon (MEK), oder ein Ester, vorzugsweise Ethylacetat oder n-Butylacetat, oder ein Ether, vorzugsweise Tetrahydrofuran, Methyl-tert.-butylether, Diisopropylether, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether (Diglyme), oder ein Kohlenwasserstoff, aliphatisch oder aromatisch, vorzugsweise Toluol, oder ein superkritisches Medium, vorzugsweise superkritisches Kohlendioxid oder ein halogenierter Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Dichlormethan, oder ein aprotisch-polares Lösungsmittel, vorzugsweise DMF, DMSO oder NMP sein kann,

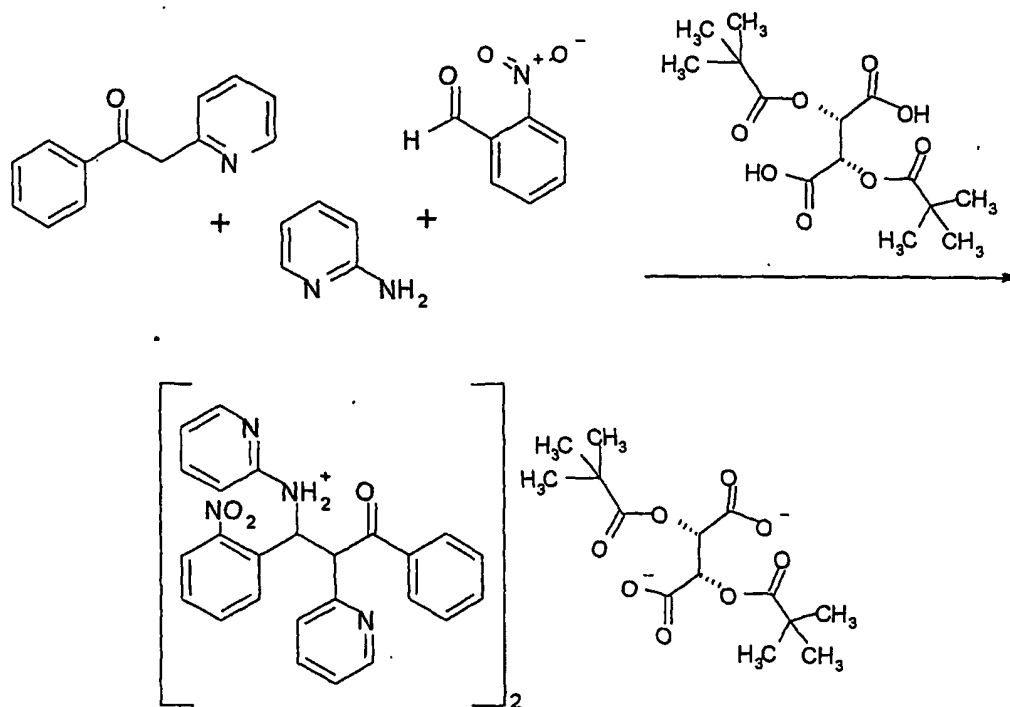
und in der Reaktion vorhandenes Wasser optional durch beispielsweise azeotrope Destillation oder den Zusatz wasserbindender Additive wie z.B. Magnesiumsulfat oder aktiviertes Molekularsieb entfernt wird.

Die Reaktion wird bei -15°C bis $+140^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei $+10^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt bei $+30^{\circ}\text{C}$ bis $+70^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Der Verfahrensschritt 1 kann bei Normaldruck, im Vakuum (*vide supra*, z.B. zwecks Abdestillieren eines Azeotrops) oder unter Druck, letzteres zwecks Reaktionsbeschleunigung, in einer Inertgas-Atmosphäre oder an der Luft durchgeführt werden.

Der erfindungsgemäße Verfahrensschritt 1 wird unter Einsatz von 0.80 – 2.00 Mol-Äquivalenten der Edukte (IV) und (V), sowie 0.80 – 4.00 Mol-Äquivalenten der chiralen Säure (VII), jeweils bezogen auf Edukt (VI), durchgeführt. Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren unter Einsatz von 0.95 – 1.30 Mol-Äquivalenten der Edukte (IV) und (V), sowie 1.00 – 2.00 Mol-Äquivalenten der chiralen Säure (VII), jeweils bezogen auf 1.00 Mol-Äquivalente des Edukts (VI) durchgeführt. Besonders bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren unter Einsatz von 1.00 – 1.25 Mol-Äquivalenten der Edukte (IV) und (V), sowie 1.05 – 1.50 Mol-Äquivalenten der chiralen Säure (VII), jeweils bezogen auf 1.00 Mol-Äquivalenten des Edukts (VI), durchgeführt.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse von Vierkomponentenkupplungen zu einer Verbindung der Formel (III), wobei (+)-Dipivaloyl-D-Weinsäure [(+)-DPWS] als chirale Säure (VII) eingesetzt wurde,



und wobei labortypische Glasreaktionsgefäße (bis 0.5 Mol in Mehrhalsrundkolben, über 0.5 Mol in zylindrischen, am Boden abgerundeten Doppelmantelreaktoren) mit motorgetriebenen mechanischen Rührern (bis 0.5 Mol Glas-KPG-Rührer mit Teflon-Paddeln; über 0.5 Mol Turbinenrührer aus Stahl) eingesetzt wurden.

Tabelle 2									
Nr.	(IV) (R ¹ = 2-Nitro-Ph) mmol Mol-Äquiv	(V) (R ² = 2-Py, R ³ = H) mmol Mol-Äquiv	(VI) (R ⁴ = 2-Py, R ⁵ = Ph) mmol Mol-Äquiv	(VII) (+)-Dipivaloyl-D-Weinsäure mmol Mol-Äquiv	Solvent [mL]	Reaktions- bedingun- gen	(III) isolierte Ausbeute % d. Th.	(III) % ee (HPLC) Camph.-Derivat	(III) % ee (HPLC) Piv.-Derivat
1	386.33 1.2	402.43 1.25	321.94 1.0	321.94 1.0	MeOH 756, dann EtOH 756	MeOH 30°C / 55 h dann EtOH 40°C / 60 h	93.6	17 h 30°C MeOH 80.5 30 h 30°C MeOH 83.8 51 h 30°C MeOH 86.1 10 h 40°C EtOH 89.5 58 h 40°C EtOH 92.2 isol. (60 h) EtOH 91.8	-
2	36 1.2	37.5 1.25	30 1.0	30 1.0 plus 0.3 mmol, 0.01 meq 4-Toluol- sulfonsäure Monohydrat (p-TosOH)	Ethanol 75	RT / 8 Tage; 4-Toluol- sulfonsäure Monohydrat (p-TosOH), 0.3 mmol, 0.01 meq	85.3	42 h : 26.7 91 h : 42.8 isol. (190 h) 74.0	-
3	36 1.2	37.5 1.25	30 1.0	30 1.0	Ethanol 75	RT / 8 Tage	83	42 h : 30.7 164 h : 65.1 isol. (190 h) 74.2	-
4	152.13 1.2	158.63 1.25	126.75 1.0	126.75 1.0	Ethanol 318	RT / 11 Tage	98.2	1 Tag : 27.8 7 Tage : 71.9 isoliert (11 T.) 95.1	-
5	28.2 1.2	29.4 1.25	23.5 1.0	23.5 1.0	Ethanol 59	RT / 14 Tage	83.6	1 Tag : 25.4 6 Tage : 56.8 10 Tage : 89.8 13 Tage : 93.8 isol. (14 T.) 95.3	-

Tabelle 2									
Nr.	(IV) (R ¹ = 2-Nitro-Ph) mmol Mol-Äquiv	(V) (R ² = 2-Py, R ³ = H) mmol Mol-Äquiv	(VI) (R ⁴ = 2-Py, R ⁵ = Ph) mmol Mol-Äquiv	(VII) (+)-Dipivaloyl-D-Weinsäure mmol Mol-Äquiv	Solvent [mL]	Reaktions- bedingun- gen	(III) isolierte Ausbeute % d. Th.	(III) % ee (HPLC) Camph.-Derivat	(III) % ee (HPLC) Piv.-Derivat
6	30.5293 1.19	31.759 1.24	25.654 1.0	25.375 1.0	Ethanol 70	40°C / 1 Tag	99.5	4.16 h : 55.7 20 h : 93.0 isoliert 95.9	-
7	34.059 1.206	35.642 1.262	28.239 1.0	28.279 1.0	Ethanol 65	40°C / 1 Tag	94.4	5.7 h : 68.9 22 h : 95.3 25 h : 95.5 isoliert 96.6	96.8
8	75.469 1.20	78.672 1.25	62.867 1.0	62.90 1.0	Aceton 170	40°C / 17 h Probe des Produkts bei 40°C in Aceton verrührt	90.9	1.5 h : 95.2 17 h : 93.0 isol. 92.5	94.6
							90.9	1 h : 96.4	96.4

Entsprechend den oben beschriebenen Reaktionen wurden Vierkomponentenkupplungen zu Verbindungen der Formel (III) mittels S-(+)-Mandelsäure durchgeführt.

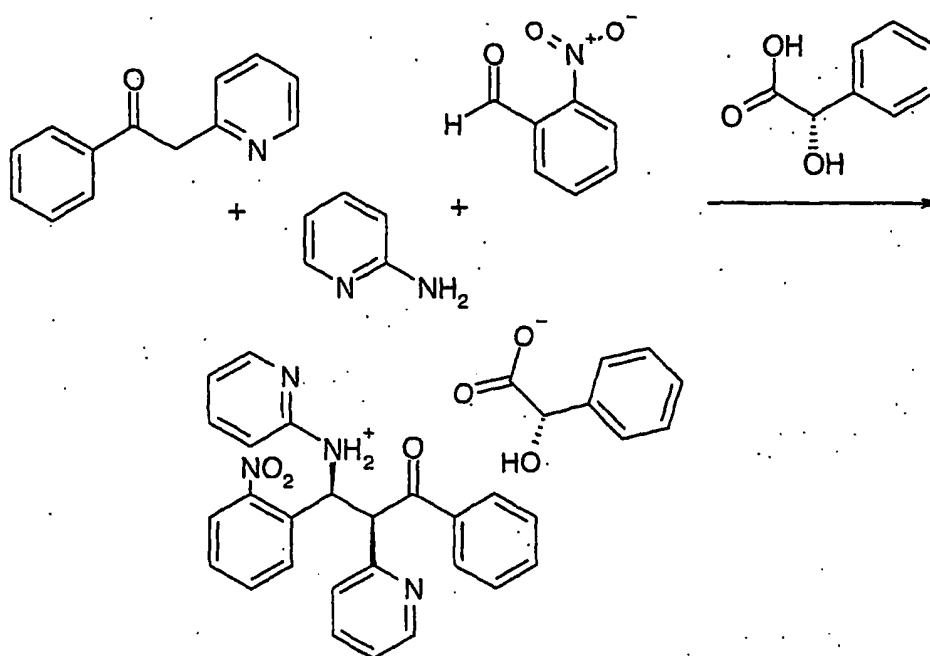


Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse von Vierkomponentenkupplungen, wobei R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, und R^5 = Phenyl ist, und in denen S-(+)-Mandelsäure als Brönstedt-Säure (VII) verwendet wurde:

Tabelle 3

Nr.	(IV): R ¹ = 2-Nitro-Ph; mmol Mol-Äquiv	(V): R ² = 2-Py, R ³ = H; mmol Mol-Äquiv	(VI): R ⁴ = 2-Py, R ⁵ = Ph; mmol Mol-Äquiv	(VII) = (S)-(+)-Mandel-säure mmol Mol-Äquiv	Solvent [mL]	Reaktionsbedingungen	(III) isolierte Ausbeute % d. Th.	(III) % ee (HPLC) Camph.-Derivat	(III) % ee (HPLC) Piv.-Derivat	(III) syn / anti - Verhältnis (¹ H-NMR)
1	250.0 1.00	262.0 1.05	250.0 1.00	275.0 1.10	MeOH 400	40°C/2h, dann 60°C/1h	83.3	95.0	97.3	>99.0 : <1.0
2	250.0 1.00	262.0 1.05	250.0 1.00	275.0 1.10	MeOH 400	60°C / 16h	78	1 h : 92.6 isoliert: 95.6	97.1	n.b.
3	91.25 1.20	91.30 1.20	76.05 1.00	152.09 2.00	MeOH 195	60°C / 23 h	67.4	95.7	95.6	>99.0 : <1.0
4	770.7 1.18	800.0 1.24	643.9 1.00	1287.8 2.00	EtOH abs. 1512	40°C / 53 h	95.3	94.4	n.b.	99.0 : 1.0
5	755.5 1.17	792 1.23	643.9 1.00	1314.5 2.04	EtOH (MEK) 1510	40°C / 44 h	93.8	3.5 h : 6.7 21 h : 79.0 25 h : 89.0 44 h : 94.8 isoliert : 95.6	95.2	98.4 : 1.6
6	30.44 1.20	30.39 1.20	25.35 1.00	50.68 2.00	EtOH (MEK) 65	60°C / 4 h	90.9	2 h : 94.0 isoliert : 94.6	95.2	99.1 : 0.9
7	591.4 1.20	591.4 1.20	492.8 1.00	985.6 2.00	EtOH (MEK) 1200	60°C / 4.5 h	92.4	2 h : 91.5 3.5 h : 93.0 isoliert : 94.4	97.5	98.6 : 1.4

Tabelle 3

Nr.	(IV): R ¹ = 2-Nitro-Ph; mmol Mol-Äquiv	(V): R ² = 2-Py; R ³ = H; mmol Mol-Äquiv	(VI): R ⁴ = 2-Py; R ⁵ = Ph; mmol Mol-Äquiv	(VII) = (S)-(+)-Mandel- säure mmol Mol-Äquiv	Solvent [mL]	Reaktions- bedingungen	(III) isolierte Ausbeute % d. Th.	(III) % ee (HPLC) Camph.-Derivat	(III) % ee (HPLC) Piv.-Derivat	(III) syn / anti - Verhältnis (¹ H-NMR)
8	1200 1,20	1250 1,25	1000 1,00	2000 2,00	EtOH (MEK) 2430	60°C / 6 h	92,6	2 h : 90,7 4 h : 92,4 5 h : 92,9 isoliert : 95,8	94,6	99,0 : 1,0
9	840,0 1,20	840,0 1,20	700,0 1,00	1400,0 2,00	EtOH (MEK) 852	60°C / 20 h	90,2	2 h : 80,7 19 h : 94,2 isoliert : 94,1	n.b.	99,4 : 0,6
10	30,0 1,20	31,25 1,25	25,00 1,00	37,5 1,50	EtOH (MEK) 60	60°C / 7 h	87,2	1,5 h : 56,4 3,5 h : 92,8 5,3 h : 92,9 isoliert : 93,2	94	98,9 : 1,1
11	152,13 1,20	152,15 1,20	126,75 1,00	190,14 1,50	EtOH (MEK) 162,5	60°C / 7 h	92,2	2 h : 61,3 4 h : 91,4 6 h : 92,6 isoliert : 92,8	94,7	98,7 : 1,3
12	26,61 1,05	27,24 1,075	25,35 1,00	27,88 1,10	EtOH (MEK) 65	60°C / 5 h Stehen 15 h bei RT 60°C / 1,5 h	77,2	2 h : 88,6 4 h : 94,6 Stehen RT: 86,2 6,5 h Rkt. : 95,3 isoliert : 92,3	94	n.b.

Tabelle 3

Nr.	(IV): R ¹ = 2-Nitro-Ph; mmol Mol- Äquiv	(V): R ² = 2-Py, R ³ = H; mmol Mol- Äquiv	(VI): R ⁴ = 2-Py, R ⁵ = Ph; mmol Mol- Äquiv	(VII) = (S)-(+)-Mandel- säure mmol Mol-Äquiv	Solvent [mL]	Reaktions- bedingungen	(III) isolierte Ausbeute % d. Th.	(III) % ee (HPLC) Camph.-Derivat	(III) % ee (HPLC) Piv.-Derivat	(III) syn / anti - Verhältnis (¹ H-NMR)
13	1065 1,05	1090 1,075	1014 1,00	1115 1,10	EtOH (MEK) 1300	60°C / 7 h	92,7	2 h : 70,9 4 h : 93,7 6 h : 94,4 7 h Rkt. : 94,2 isoliert : 93,1	92,9	98,5 : 1,5
14	250,0 1,00	262,0 1,05	250,0 1,00	275,0 1,10	EtOH (MEK) 400	60°C / 16 h	86,1	92,2	95,4	>99,0 : <1,0
15	125,0 1,00	131,0 1,05	125,0 1,00	131,0 1,05	EtOH (MEK) 250	60°C / 16 h	88,1	95,2	95,4	>99,0 : <1,0
16	30,44 1,20	31,66 1,25	25,35 1,00	26,62 1,05	EtOH (MEK) 65	60°C / 5 h Stehen 16 h bei RT; 60°C / 2h	79	4 h : 95,1 Stehen RT : 87,9 7 h Rkt. : 96,4 isoliert : 93,0	93,5	98,5 : 1,5
17	250,0 1,00	262,0 1,05	250,0 1,00	275,0 1,10	i-PrOH 400	60°C / 16 h	90,7	92,8	96,3	n.b.
18	250,0 1,00	262,0 1,05	250,0 1,00	275,0 1,10	n-BuOH 400	60°C / 16 h	86,2	92,2	95,6	n.b.
19	125,0 1,00	131,0 1,05	125,0 1,00	131,0 1,05	n-BuOH 250	60°C / 16 h	87	93,4	93,3	n.b.

Tabelle 3

Nr.	(IV): R ¹ = 2-Nitro-Ph; mmol Mol-Äquiv	(V): R ² = 2-Py, R ³ = H; mmol Mol-Äquiv.	(VI): R ⁴ = 2-Py, R ⁵ = Ph; mmol Mol-Äquiv.	(VII) = (S)-(+)-Mandel- säure mmol Mol-Äquiv.	Solvent [mL]	Reaktions- bedingungen	(III) isolierte Ausbeute % d. Th.	(III) % ee (HPLC) Camph.-Derivat	(III) % ee (HPLC) Piv.-Derivat	(III) syn / anti - Verhältnis (¹ H-NMR)
20	591,4 1,20	591,4 1,20	492,8 1,00	985,6 2,00	Aceton 1200	40°C / 24 h	88,2	95,7	97	98,6 : 1,4
21	24,31 1,18	25,40 1,24	20,53 1,00	40,75 1,98	Aceton 56	40°C / 27 h	85,3	97,2	n.b.	99,0 : 1,0
22	125,0 1,00	131,0 1,05	125,0 1,00	131,0 1,05	MeCO ₂ n -Bu	60°C / 16 h	84,6	92,4	95,1	n.b.
23	125,0 1,00	131,0 1,05	125,0 1,00	131,0 1,05	MeCO ₂ n -Bu	60°C / 16 h (Schiffsche Base erzeugt), 40°C → 60°C / 20% Über- schuß Mandelsäure	93,4	95,4	98	>99,0 : <1,0

Entsprechend den Reaktionsbedingungen, die in den Tabellen 4 und 5 zusammengefaßt sind, wurden in den zehn parallel betriebenen Reaktoren eines Surveyor-Laborautomaten der Firma Argonaut Vierkomponenten-Kupplungen mit (+)-DPWS, (S)-(+)-Mandelsäure oder (-)-Äpfelsäure in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. In diesen Reaktoren erfolgt die Durchmischung mit schnellen Schwingkolben („piston activated magnetic agitation“). Die Durchmischung ist wesentlich effizienter als die von Magnetrührfischen oder von KPG-Paddelrührern und geringfügig effizienter als die von Turbinenrührern.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Vierkomponentenkupplungen mit (+)-DPWS, (S)-(+)-Mandelsäure oder (-)-Äpfelsäure:

Tabelle 4

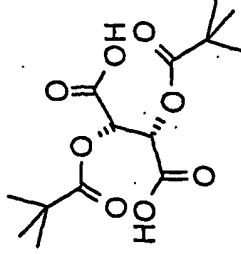
Batch	Säure (VII)	Lösungs- mittel	T [°C]	t [h]	Gehalt (IX) [%]	Gehalt (IX A) [%]	Molgewicht (I) [g/mol]	Verhältnis (I) / (VII)	Ausbeute in Gewicht [g], % der Theorie
1		EtOH	35	3	65,21	34,79	1167,25	2 : 1	2,35 80,5%
				6	67,19	32,81			
				9	67,31	32,69			
				15	73,22	26,78			
10		EtOH	50	3	87,90	12,1	1167,25	1,75 : 1 (NMR)	2,12 72,7%
				6	91,16	8,84			
				9	95,97	4,03			
				15	98,36	1,64			
4		MeOH	30	3	90,12	9,88	1167,25	1,82 : 1 (NMR)	2,19 75,1%
				6	93,85	6,15			
				9	96,94	3,06			
				15	98,50	1,5			
7		n-BuOH	50	3	84,83	15,17	1167,25	1,91 : 1 (NMR)	2,04 69,9%
				6	85,76	14,24			
				9	87,84	12,16			
				15	91,40	8,6			
2		EtOH	40	3	54,98	45,02	576,61	1 : 1	2,16 74,9%
				6	61,12	38,88			
				9	67,16	32,84			
				15	71,94	28,06			

Tabelle 4

Batch	Säure (VII)	Lösungs- mitte!	T [°C]	t [h]	Gehalt (IX) [%]	Gehalt (IX A) [%]	Molgewicht (I) [g/mol]	Verhältnis (I) / (VII)	Ausbeute in Gewicht [g], % der Theorie
5		MeOH	30	3	67,37	32,63	576,61	1:1 (NMR)	2,14 74,2%
				6	71,31	28,69			
				9	82,67	17,33			
				15	97,72	2,28			
8		n-BuOH	50	3	60,01	39,99	576,61	1:1 (NMR)	2,27 78,7%
				6	66,15	33,85			
				9	79,32	20,68			
				15	97,13	2,87			
3		EtOH	50	3	-	-	938,01	2:1	1,21 51,6%
				6	49,05	50,95			
				9	47,08	52,92			
				15	48,87	51,13			
6		MeOH	50	3	-	-	938,01	2:1	0,58 24,7%
				6	-	-			
				9	-	-			
				15	49,08	50,92			
9		n-BuOH	50	3	-	-	938,01	2:1 (NMR)	1,67 71,2%
				6	-	-			
				9	-	-			
				15	91,52	8,48			

Tabelle 5 zeigt Vierkomponenten-Kupplungen mit (S)-(+)-Mandelsäure in verschiedenen Lösungsmitteln im Surveyor-Laborautomaten:

mol. eq. Mandelsäure	Masse [g]	Ausbeute % d. Th.	Lösungsmittel	ee (HPLC) [%]	Verhältnis (I) / (VII) [¹ H-NMR]
2,00	2,51	86,0	EtOH,MEK	95,2	1 : 1
2,00	2,52	86,3	EtOH,Toluol	94,4	1 : 1
2,00	2,39	81,8	EtOH, abs.	94,8	1 : 1
2,00	2,52	86,3	n-BuOH	96	1 : 1
2,00	2,75	94,2	i-PrOH	94	1 : 1
2,00	2,24	76,7	MeOH	98,6	1 : 1
2,00	1,49	51,0	MEK	97,4	1 : 1
2,00	1,92	65,8	Aceton	97,8	1 : 1
2,00	2,55	87,3	n-BuOAc	96,0	1 : 1
2,00	2,40	82,2	MeOH	98,6	1 : 1
1,1	2,35	80,6	MeOH	95,0	1 : 1
1,2	2,44	83,5	MeOH	94,8	1 : 1
1,5	2,49	85,2	MeOH	95,2	1 : 1
2,0	2,57	88,0	MeOH	93,2	1 : 1
1,1	2,40	82,3	EtOH,MEK	91,2	1 : 1
1,2	2,48	85,0	EtOH,MEK	91,8	1 : 1
1,1	2,59	88,8	i-PrOH	92,0	1 : 1
1,2	2,69	92,2	i-PrOH	93,4	1 : 1
1,5	2,71	92,7	i-PrOH	93,0	1 : 1
2,0	2,40	82,2	i-PrOH	94,3	1 : 1
1,1	2,29	78,4	n-BuOAc	90,8	n.b.
1,2	2,53	86,6	n-BuOAc	94,0	n.b.
1,5	2,45	83,9	n-BuOAc	94,4	n.b.
2,0	2,57	88,0	n-BuOAc	96,0	n.b.
1,5	2,58	88,4	EtOH,MEK	93,6	n.b.

Tabelle 5					
mol. eq. Mandelsäure	Masse [g]	Ausbeute % d. Th.	Lösungsmittel	ee (HPLC) [%]	Verhältnis (I) / (VII) [¹ H-NMR]
2,0	2,48	84,9	EtOH, MEK	93,0	n.b.
1,1	2,52	86,3	n-BuOH	92,4	n.b.
1,2	2,52	86,3	n-BuOH	95,4	n.b.
1,5	2,63	90,1	n-BuOH	96,4	n.b.
2,0	2,40	82,2	n-BuOH	95,0	n.b.
1,5	13,08	89,5	MeOH	91,2	n.b.
1,5	9,67	66,2	Aceton	94,6	n.b.

Die Isolierung des Produkts (III) erfolgte, wenn nicht anders in den Tabellen vermerkt, durch Abkühlung der Suspension auf Raumtemperatur, gefolgt von Filtration und Nachwaschen des Feststoffs mit wenig kaltem Solvent.

In Methanol bei 60°C verlief die kombinierte Vierkomponentenkupplung / dynamische Racematspaltung sehr schnell. Bereits nach einer Stunde hatte die dem Niederschlag (III) / (III A) zugrundeliegende freie Mannich-Base (I) einen Enantiomerenüberschuß von 92.6% ee (Tabelle 3, Zeile 2) erreicht und nach maximal 3 Stunden war die Reaktion bei 97.3% ee abgeschlossen (Tabelle 3, Zeile 1). Im Surveyor Laborautomaten wurden wegen der effizienteren Durchmischung bis zu 98.6% ee erzielt (Tabelle 5).

Aufgrund der nicht unerheblichen Löslichkeit von (III) bei Raumtemperatur in Methanol lagen die Ausbeuten um mindestens 10% unter denen in Ethanol. Selbst bei nur 30°C war die Reaktion in Methanol in 15 Stunden abgeschlossen (Tabelle 4). In Ethanol erforderte die Reaktion bei 40°C 44 – 53 Stunden (Tabelle 3, Zeilen 4 und 5). Ausbeuten (bis 95.3% der Theorie) und Enantiomeren-Überschuß (ca. 95% ee) waren hoch. Bei 60°C war die Reaktion in Ethanol bereits nach ca. 4 Stunden abgeschlossen, wenn zwei Äquivalente Mandelsäure eingesetzt wurden. Ausbeuten (bis 92.6 % der Theorie) und Enantiomeren-Überschuß (bis 97.5% ee) blieben hoch (Tabelle 3, Zeilen 6-8). Wurde die Reaktion bei sehr hoher Konzentration durchgeführt,

so sank die Reaktionsgeschwindigkeit etwas ab, Ausbeute und ee sanken marginal (Tabelle 3, Zeile 9). Mit 1.5 Äquiv. Mandelsäure erforderte die Reaktion bei 60°C in Ethanol ca. 7 Stunden und führte zu nur geringfügig niedrigeren Ausbeuten und ee-Werten (Tabelle 3, Zeilen 10 und 11). Mit 1.10 Äquiv. Mandelsäure (Tabelle 3, Zeile 12 bis 14) bzw. mit nur 1.05 Äquiv. Mandelsäure (Tabelle 3, Zeile 15 bis 16) wurde wiederholt das Phänomen beobachtet, daß ein bei 60°C in Ethanol bereits erzielter ee sich beim Abkühlen der Suspension auf RT (vor dem Absaugen des Produkts) deutlich verschlechterte. Beim Stehen über Nacht kann diese ee-Abnahme 8% betragen (Zeile 16). Erfolgte das Abkühlen der Suspension und Absaugen von (III) aber rasch, ließen sich auch bei Einsatz von nur 1.05 Äquiv. Mandelsäure 88% Ausbeute und 95.4% ee erzielen (Zeile 15). Bei Reaktionen mit 2.0 Äquiv. Mandelsäure erfolgten derartige ee-Verschlechterungen beim Abkühlen nicht. Ein Aliquot der ausreagierten Reaktionssuspension (60°C, Ethanol) wurde entnommen und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Enantiomeren-Überschuß und das syn / anti-Verhältnis waren danach unverändert.

Die Reaktion kann mit ähnlichem Erfolg in längerkettigen verzweigten oder unverzweigten Alkoholen, wie z.B. Isopropanol (Tabelle 3, Zeile 17, Tabelle 5) oder n-Butanol (Tabelle 3, Zeile 18 und 19; Tabelle 4 und 5) durchgeführt werden. Sie gelingt auch in ketonischen Lösungsmitteln, wie z.B. Aceton (Tabelle 3, Zeile 20 und 21; Tabelle 5) oder Methylethylketon (MEK, Tabelle 5), in Estern wie z.B. Ethylacetat oder n-Butylacetat (Tabelle 3, Zeile 22 und 23; Tabelle 5) und in halogenierten Kohlenwasserstoffen wie z.B. Dichlormethan.

In Ethern, wie z.B. Tetrahydrofuran, Methyl-tert.butylether, Diisopropylether, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether (Diglyme), in Kohlenwasserstoffen wie z.B. Toluol, sowie in superkritischen Medien wie z.B. superkritischem Kohlendioxid, ist die Reaktion prinzipiell durchführbar. Der Zusatz löslichkeitsverbessernder Additive, wie z.B. Phasentransfer-Katalysatoren oder Co-Solventien, kann vorteilhaft sein. In aprotisch-polaren Lösungsmitteln wie z.B. Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), Dimethylsulfoxid (DMSO) oder N-Methylpyrrolidinon (NMP) ist die Reaktion durchführbar. Die isolierten Ausbeuten sind in diesen Lösungsmitteln dann konkurrenzfähig, wenn die Löslichkeit von (III) in Ihnen nicht zu hoch ist.

Die Reaktion toleriert einen Feuchtigkeitsgehalt. Ein Vergleich von Tabelle 3, Zeile 4 mit Zeile 5 und von Tabelle 5, Zeilen 1-3 zeigt, daß absolutes Ethanol keine Vorteile gegenüber technischem, MEK- oder Toluol-vergälltem Ethanol bietet. An einigen Beispielen wurde beobachtet, daß bei Verwendung von Lösungsmitteln, die niedrig siedende Azeotrope mit Wasser bilden (wie z.B. Ethanol), das kontinuierliche azeotrope Abdestillieren des bei der Mannich-Reaktion entstehenden Reaktionswassers bei Normaldruck oder im Vakuum zu signifikanten bis mäßigen Reaktionsbeschleunigungen führte. Dies kann zu Optimierungen der Raum-Zeit-Ausbeute und, wegen der kürzeren thermischen Belastung, gelegentlich zur Verbesserung der chemischen Reinheit und isolierten Ausbeute des Produkts genutzt werden.

Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch durch Zusatz wasserbindender Additive, wie z.B. getrocknetem Magnesiumsulfat oder aktiviertem Molekularsieb, erzielen. Der Ausschluß von Wasser und / oder die Entfernung des entstehenden Reaktionswassers sind aber weder für den praktisch quantitativen Verlauf der Vierkomponenten-Mannich-Kupplung, noch für den Ablauf der dynamischen Racematspaltung essentiell. Tabellen 1 – 5 belegen, daß man bei Inkaufnahme der notwendigen Reaktionszeiten die Produkte (III) auch dann in sehr hoher Ausbeute, chemischer Reinheit und mit hohem Enantiomerenüberschuß isolieren kann, wenn man ungetrocknete Apparaturen und ungetrocknete Lösungsmittel verwendet und das entstehende Reaktionswasser nicht entfernt.

Entsprechend den Tabellen 2 – 5 sind die relativen molaren Mengen der vier Edukte (IV) – (VI) innerhalb beträchtlicher Intervalle variabel, ohne daß es zu negativen Effekten auf Ausbeute, chemische Reinheit oder Enantiomerenüberschuß des Produkts (III) kommt. Unter Bezug auf jeweils 1.00 Äquivalente der CH-aciden Komponente (VI) wurden die Einsatzmengen der übrigen Edukte in den konkreten Beispielen (Tabellen 1 – 5) innerhalb der folgenden Intervalle variiert: Aldehyd (IV): 1.00 – 1.20 Äquivalente; Amin (V): 1.05 – 1.25 Äquivalente; chirale Säure (VII): 1.05 – 2.00 Äquivalente.

Der wesentlichste Faktor für die Effizienz der dynamischen Racematspaltung im Verfahrensschritt 1 ist eine gute Auswahl der chiralen Säure HY^* der Formel (VII). Auf allen Gebieten der Stereochemie herrscht mittlerweile Konsens, daß es ein optimales chirales Auxiliar per se oder einen optimalen chiralen Liganden per se nicht gibt und nicht geben kann. Das Ausmaß der Asymmetrie von Reaktionen hängt vielmehr von spezifischen Edukt / Auxiliar – bzw. Produkt / Auxiliar – Wechselwirkungen („chirale Erkennung“) ab. Welche chirale Säure (VII) innerhalb des erfindungsgemäßen Verfahrens ein optimales Resultat liefert, hängt somit von der spezifischen Natur der Substituenten R^1 bis R^5 ab und muß für jede Kombination der Edukte (IV) bis (VI) jeweils unabhängig, in der Regel experimentell, ermittelt werden. Dies kann auf folgendem Wege erreicht werden:

- a) Man stellt die racemische freie Mannich-Base rac.-(I) her. Dies kann besonders einfach auf einem der beiden folgenden alternativen Wege geschehen:
 - a1) Man führt die Vierkomponenten-Mannich-Kupplung analog Verfahrensschritt 1 durch, wobei man jedoch die Edukte (IV), (V) und (VI) mit nur katalytischen Mengen einer achiralen Säure in einem Lösungsmittel einsetzt, in dem die Mannich-Base rac.-(I) nur mäßige Löslichkeit besitzt. In vielen Fällen hat sich der Einsatz von ca. 1 Mol-% p-Toluolsulfonsäure Hydrat im Lösungsmittel Ethanol bewährt. Die freie Mannich-Base rac.-(I) kristallisiert dann aus dem Reaktionsgemisch in teilweise sehr hoher Ausbeute aus und kann durch Filtration isoliert werden. Beispiel 3 beschreibt eine entsprechende Prozedur.
 - a2) Man führt die Vierkomponenten-Mannich-Kupplung analog Verfahrensschritt 1 durch, wobei man jedoch die Edukte (IV), (V) und (VI) mit stöchiometrischen oder überstöchiometrischen Mengen einer achiralen Säure in einem der oben genannten, für Verfahrensschritt 1 geeigneten Lösungsmittel umsetzt. In diesem Fall erhält man ein Salz analog Formel (III), in dem das Kation racemisch ist und das Anion Y^- achiral ist. Dieses Salz rac.-(III) setzt man dann analog Verfahrensschritt 2 zur freien racemischen Mannich-Base rac.-(I) um.
- b) Man ermittelt ein Lösungsmittel, in dem rac.-(I) mittel- bis mäßiglöslich ist (bevorzugte Löslichkeit ca. 1 - 5 Gew.-%) und in dem seine Retro-Mannich-Reaktion so langsam wie möglich verläuft. Zur Selektion dieses Lösungsmittels

stehen verschiedene alternative physikalische oder chemische Methoden zur Verfügung:

- b1) Man löst rac.-(I) in entsprechenden perdeuterierten Lösungsmitteln und führt ein Monitoring der jeweiligen Retro-Mannich-Geschwindigkeiten durch, indem man die Lösungen in kurzen Zeitabständen wiederholt per ^1H - oder ^{13}C -NMR vermißt;
- b2) Man löst rac.-(I) in Lösungsmitteln und erhält ein Echtzeit-Monitoring der Retro-Mannich-Reaktion mit Hilfe einer React-IR-Sonde, oder indem man die Lösung in einer Küvette in einem konventionellen Zweistrahl-IR-Gerät in regelmäßigen Zeitabständen vermißt, wobei sich im Referenzstrahl jeweils eine gleiche Küvette, gefüllt mit dem reinen Lösungsmittel, befindet;
- b3) Man löst bzw. suspendiert rac.-(I) in aprotischen Lösungsmitteln, die kompatibel mit einer Amidierungsreaktion mittels Säurechloriden sind. Man setzt die erhaltenen Lösungen oder Suspensionen unmittelbar nach ihrer Herstellung mit Pivaloylchlorid (VIII B) zum racemischen Pivaloylderivat (IX) / (IX A) um. Die erzielte Ausbeute und Reinheit des Amids (IX) / (IX A) ist umso höher, je langsamer die Retro-Mannich-Reaktion im jeweiligen Lösungsmittel erfolgte. Beispiel 4 beschreibt eine entsprechende Prozedur.

In den bisher untersuchten Beispielen wurde festgestellt, daß die Retro-Mannich-Tendenz der Salze strukturanaloger Mannich-Basen mit Brönstedt-Säuren (Formel III) unter identischen Bedingungen (gleiches Lösungsmittel, gleiche Temperatur, gleiche Brönstedt-Säure) durch elektronendrückende Substituenten in der Aldehyd-Komponente der Formel (IV) gefördert wurde. Elektronenziehende Substituenten in der Aldehyd-Komponente der Formel (IV) senkten die Retro-Mannich-Tendenz. Das ^1H -NMR-Monitoring der syn/anti-Isomerisierung eines syn-Mannich-Salzes der Formel (III) via Retro-Mannich-Reaktion bei 300 K in DMSO- d_6 -Lösung kann Beispiel 28 entnommen werden. Wie man Beispiel 27 entnimmt, lassen sich bei guter Wahl der Reaktionsparameter in der Vierkomponenten-Kupplung Mannich-Salze in ausgezeichneter Ausbeute selbst dann mit sehr hoher Diastereomeren- und Enantiomerenreinheit der zugrundeliegenden Mannich-Base erhalten, wenn die Aldehyd-Komponente elektronendrückende Substituenten enthält und die Retro-Mannich-Tendenz hoch ist.

In den oben beschriebenen Beispielen wurde festgestellt, daß die Retro-Mannich-Reaktion von freien Mannich-Basen rac.-(I) häufig in Aceton sehr langsam verläuft.

- c) Man führt mit der Lösung oder Suspension von rac.-(I) in dem gemäß b) ermittelten Lösungsmittel, z.B. Aceton, ein Screening aller verfügbaren optisch aktiven Brönstedtsäuren HY^{*} (VII) bezüglich Effizienz einer klassischen Racematspaltung durch. Dazu setzt man die frisch bereitete Suspension von rac.-(I), wenn die Substituenten R¹ bis R⁵ keine basischen Zentren enthalten, mit 1.0 Mol-Äquivalenten der Säure (VII) um, wenn (VII) eine einbasige Säure ist, bzw. mit 0.5 Mol-Äquivalenten der Säure (VII), wenn VII eine zweibasige Säure ist. Enthalten die Substituenten R¹ bis R⁵ basische Zentren, so setzt man entsprechend mehr Mol-Äquivalente der Säure (VII) ein. Man rührt ca. 20 Std. bei Raumtemperatur, isoliert das ausgefallene Salz (III) durch Filtration und bestimmt das in der zugrundeliegenden freien Base (I) vorliegende Enantiomerenverhältnis durch Derivatisierung zu (IX) / (IX A), gefolgt von HPLC-Analyse (*vide supra*). Man wählt diejenigen chiralen Brönstedtsäuren (VII) aus, die bei diesem Screening die höchsten (IX) : (IX A) – Verhältnisse liefern, vorzugsweise (IX) : (IX A) $\geq 95 : \leq 5$. Beispiel 6 beschreibt eine repräsentative Prozedur für einen Versuch im Rahmen eines derartigen Screenings.
- d) Unter den gemäß c) selektierten optisch aktiven Brönstedtsäuren (VII) kann weiter selektiert werden, um möglichst weitgehend die folgenden Kriterien für besonders bevorzugte Säuren (VII) zu erfüllen:
- Y^{*} ist konfigurationsstabil unter den Reaktionsbedingungen;
 - sie führt zu einem maximalen Löslichkeitsunterschied zwischen ihren beiden diastereomeren Salzen (III) und (III A)
 - sie bewirkt eine möglichst niedrige Löslichkeit des gewünschten Diastereomeren der Formel (III) und eine möglichst hohe Löslichkeit des ungewünschten Diastereomeren der Formel (III A)
 - das Racemat des Salzes der Formel (III) (1:1-Gemisch von Salz (III) und dessen Spiegelbild) kristallisiert als Konglomerat. Ein Konglomerat besteht aus einem Gemisch zweier spiegelbildlicher Kristallstrukturen, von denen eine Kristallstruktur der Kristallstruktur des optisch aktiven Salzes (III) entspricht. Im Konglomerat sind nicht nur die enantiomeren Moleküle, sondern auch die

beiden Kristallstrukturen als supramolekulare Gebilde zueinander spiegelbildlich. Die beiden Kristallstrukturen im Konglomerat unterscheiden sich nicht nur in der Chiralität der Moleküle. Auch die Kristallpackung, d.h. die dreidimensional periodische Anordnung / Stapelung der Moleküle ist in den beiden Kristallstrukturen spiegelbildlich.

- sie katalysiert die Vierkomponenten-Mannich-Reaktion, die zur Bildung von (III) und (III A) führt,
- sie katalysiert die Retro-Mannich-Reaktion des besser löslichen diastereomeren Salzes (III A), d.h. die Rückspaltung des Salzes (III A) in das enolierbare Keton (VI) und das Iminium-Salz $R^1CH=N^+R^2R^3 Y^-$ bzw. dessen Spaltprodukte, den Aldehyd (IV) und das Salz des Amins (V) mit HY^* .

Falls die freie Mannichbase der Formel (I) als Konglomerat kristallisiert, dann gehört zum Umfang der vorliegenden Erfindung auch eine spezielle Durchführungsform, bei der die Dreikomponentenkupplung und die dynamische Racematspaltung in Abwesenheit einer chiralen Hilfssäure HY^* durchgeführt werden können. Dabei wird die Lösung der drei Komponenten (IV), (V) und (VI), ggf. in Gegenwart katalytischer Mengen (ca. 1-10 Mol%) einer achiralen Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, mit Kristallen der optisch reinen freien Mannichbase angeimpft. Aufgrund des Konglomerat-Effekts ("Preferential Crystallization"), kann dann nur dieser Antipode der freien Mannichbase aus der Reaktionslösung auskristallisieren und wird aus dem in Lösung bleibenden Spiegelbild ständig nachgebildet. Ist diese Nachbildung rasch gegenüber der Kristallisationsgeschwindigkeit des gewünschten Antipoden, wird die Grenzkonzentration des falschen Antipoden, bei dem auch dessen Kristallisation einsetzen würde, im Reaktionsverlauf nie erreicht. Darum besteht am Ende der Reaktion der Niederschlag ausschließlich aus dem gewünschten Antipoden und die chemische Ausbeute kann nahe an 100% herankommen. Diese Asymmetrische Transformation der 2. Art ohne Notwendigkeit eines chiralen Auxiliars ist unter dem Begriff "total spontaneous resolution" bekannt (E.H. Eliel, S.H. Wilen "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley, New York, 1994, Seite 316 ; Y. Okada et al, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 784 - 785).

In einer weiteren Variante des erfindungsgemäßen Verfahrensschritts 1 wird aus den Edukten (IV) und (V) zunächst das Imin (X) vorgeformt und erst dann das CH-acide Keton (VI) zugesetzt, was in Gegenwart einer geeigneten optisch aktiven Säure (VII) zur Bildung des Mannich-Salzes (III) unter dynamischer Racematspaltung führt. Natürlich ist es möglich, aus dem Aldehyd (IV) und dem Amin (V), in bekannter Weise, katalysiert durch eine Säure, die achiral sein kann, z.B. ca. 1 Mol-% p-Toluolsulfonsäurehydrat, das Imin (X) zu bilden und es zu isolieren. Eine derartige Prozedur ist im Beispiel 9 beschrieben. Das Imin (X) kann dann anschließend mit dem Keton (VI) und der optisch aktiven Säure (VII) zum Mannich-Salz (III) umgesetzt werden.

Einige der Nachteile der indirekten Mannich-Reaktion werden vermieden, wenn man eine Lösung des Imins (X) vorbildet, indem man den Aldehyd (IV) und eine mindestens äquimolare Menge desamins (V) in einem der oben genannten geeigneten Lösungsmittel, besonders bevorzugt n-Butylacetat, erwärmt und das dabei entstehende Reaktionswasser, bevorzugt im Vakuum, azeotrop abdestilliert. Besonders bevorzugt wird dieser Reaktionsschritt in einer Apparatur / einem Reaktor durchgeführt, die die Funktion eines Wasserabscheiders hat, d.h. nach Kondensation des azeotropen Dampfes und daraufhin erfolgende Phasentrennung fließt das spezifisch leichtere organische Lösungsmittel automatisch in den Reaktor zurück, während das Wasser im Abscheider zurückgehalten wird. Nachdem sich die theoretische Menge Wasser abgeschieden hat, werden der Reaktionslösung 0.80 – 2.00 Äquivalente des CH-aciden Ketons (VI) und 0.80 – 4.00 Äquivalente der chiralen Säure (VII) (jeweils bezogen auf den Aldehyd (IV)), bevorzugt 0.95 – 1.30 Äquivalente (VI) und 1.00 – 2.00 Äquivalente (VII), besonders bevorzugt 1.00 – 1.25 Äquivalente (VI) und 1.05 – 1.25 Äquivalente (VII), zugesetzt und ggf. weiter erwärmt, bis die Enantiomerenreinheit in dem nach kurzer Zeit auftretenden Niederschlag (III) / (III A) aufgrund der ablaufenden dynamischen Racematspaltung ihren Maximalwert erreicht hat.

Wie man Tabelle 3 (Nr. 22, 23) entnimmt, wurde für R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl, HY^* = (S)-(+)-Mandelsäure im Solvent n-

Butylacetat bei 60°C mit der normalen Vierkomponentenkupplung das Mannich-Salz III in einer isolierten Ausbeute von 84.6% der Theorie und mit 95.1% ee erhalten. Wurde die n-Butylacetatlösung des Imins (X) hingegen in der beschriebenen Weise vorgebildet, dann wurde das Mannich-Salz (III) in einer Ausbeute von 93.1 % der Theorie mit 96.7 % ee isoliert, wenn nach Zusatz von (VI) und (VII) unmittelbar auf 60°C geheizt wurde. Eine besonders hohe Ausbeute von 93.4% der Theorie und 98 % ee wurde erzielt, wenn nach dem Zusatz von (VI) und (VII) zunächst nur auf 40°C geheizt wurde (beginnende Niederschlagsbildung) und erst nach 4 Std. die Temperatur auf 60°C erhöht wurde. Bei der normalen Vierkomponentenkupplung erfolgen Bildung und Abreaktion des Imins (X) hingegen parallel. Eine Untersuchung im Reaktionskalorimeter RC1 (Firma Mettler) unter Echtzeit-Monitoring des Reaktionsverlaufs per React-IR-Sonde zeigte beim vorliegenden Beispiel, daß es in keiner Phase der Vierkomponentenkupplung zu einer Akkumulation von mehr als 40% der theoretischen Menge des Imins (X) im Reaktionsgemisch kommt. Darüberhinaus ist die Zeitdauer der thermischen Belastung signifikanter Mengen des Imins (X) dort wesentlich kürzer.

In einer weiteren Durchführungsvariante des erfindungsgemäßen Verfahrensschritts 1 kann auch das Aminoal der Formel (XI) vorgebildet werden (Beispiel 10) und dann, entweder nach zwischenzeitlicher Isolierung oder in der ursprünglichen Reaktionslösung, mit dem Keton (VI) und der Säure (VII), gegebenenfalls unter Zusatz eines zusätzlichen Äquivalents des Aldehyds (IV), zum Mannich-Salz (III) umgesetzt werden. Auch in dieser Durchführungsvariante isoliert man (III) mit optischen Ausbeuten, die denen der Vierkomponenten-Kupplung (Tabellen 2 bis 5) nahe kommen.

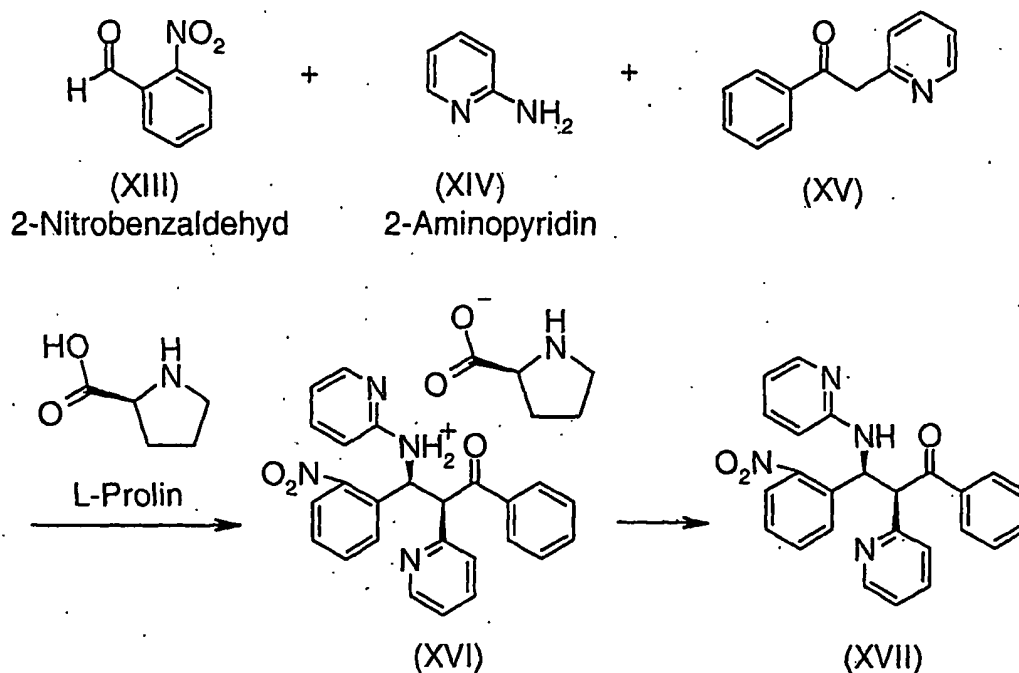
Bei allen hier genannten Durchführungsvarianten des erfindungsgemäßen Verfahrensschrittes 1 beruht die hohe optische Aktivität des Mannich-Salzes (III) auf dem Ablauf einer dynamischen Racematspaltung. Der erfindungsgemäße Verfahrensschritt unterscheidet sich somit grundlegend von der von B. List beschriebenen Vierkomponenten-Mannich-Reaktion (J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9336-9337). Bei letzterer handelt es sich um eine katalytische asymmetrische

Mannich-Reaktion, d.h. der Additionsschritt eines Enamins, entstanden aus der Kondensationsreaktion des CH-aciden Ketons (VI) mit dem Katalysator (L)-Prolin, an das Imin (X), das aus der Kondensationsreaktion des Aldehyds (IV) mit dem Amin (V) entstanden ist, unter direkter Bildung der freien Mannich-Base (I) erfolgt asymmetrisch. Bei der List-Reaktion werden darum nur ca. 35 Mol-% (L)-Prolin eingesetzt. Bereits das in Lösung befindliche Reaktionsprodukt ist optisch aktiv und nach gegenwärtigem Kenntnisstand verändert sich die optische Reinheit des Produkts während des Reaktionsverlaufs nicht grundlegend. Im Gegensatz dazu wird der erfindungsgemäße Verfahrensschritt 1 nicht mit „katalytischen“ Mengen der chiralen Säuren (VII) durchgeführt: setzt man weniger als 0.8 Mol-Äquivalente einer einbasigen Säure (VII) oder weniger als 0.4 Mol-Äquivalente einer zweibasigen Säure (VII) ein, fallen die isolierten Ausbeuten an Mannich-Salz (III) zwangsläufig auf unter 70% der Theorie und sind dann industriell nicht mehr akzeptabel. Da die Addition des Ketons (VI) an das *in situ* im Reaktionsgemisch gebildete Imin (X) von den chiralen Säuren (VII) nicht signifikant asymmetrisch induziert wird, liegt in Lösung das Verhältnis der Mannich-Salze (III) : (III A) bei etwa 1:1. Weiterhin steigt die optische Reinheit im auskristallisierten Mannich-Salz (III) während des gesamten Reaktionsverlaufs kontinuierlich an.

Die chiralen Säuren (VII) des erfindungsgemäßen Verfahrensschrittes 1 können auf einfache Weise nahezu quantitativ und mit unveränderter optischer Reinheit zurückgewonnen und im nächsten Batch erneut eingesetzt werden. Durch vielfachen Wiedereinsatz des chiralen Auxiliars (VII) beim wiederholten batchweisen Durchlaufen des Verfahrensschrittes 1 kann man brutto die Mannich-Salze (III) mit wesentlich weniger als 0.35 Mol-% (VII) herstellen. Weiterhin geht aus B. List (J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9336-9337) hervor, daß die Reaktion nur mit Prolin gelingt und bereits bei sehr engen Analoga des Prolins versagt.

Aufgrund seines andersartigen Mechanismus gelingt der erfindungsgemäße Verfahrensschritt 1 hingegen mit einer breiten Palette strukturell zum Teil sehr divergenter Säuren (VII). Aus Tabellen 2 bis 5 ergibt sich beispielsweise, daß die gleiche Mannich-Base in hoher optischer Reinheit unter Verwendung von (S)-(+)-

Mandelsäure, (+)-Dipivaloylweinsäure oder (L)-(-)-Äpfelsäure hergestellt werden konnte. Von industriellem Interesse ist dabei auch, daß (S)-(+)-Mandelsäure und (L)-(-)-Äpfelsäure einen mit (L)-Prolin vergleichbaren Preis haben, aber die enantiomeren Verbindungen (R)-(-)-Mandelsäure und (D)-(+)-Äpfelsäure wesentlich billiger als (D)-Prolin sind. Große Vorteile unseres Verfahrensschritts 1 gegenüber der List-Reaktion sind die sehr breite Palette anwendbarer Lösungsmittel, die Isolierung des optisch aktiven Mannich-Salzes (III) ohne Aufarbeitung (durch simple Filtration), sowie die hohen isolierten chemischen Ausbeuten (85-95% der Theorie). Diese Eigenschaften werden sämtlich durch die Beispiele in den Tabellen 2 bis 5 belegt.



In einem Versuch einer asymmetrischen Mannich-Reaktion zu einer Verbindung der Formel (III), in der $R^1 = o\text{-Nitrophenyl}$, $R^2 = 2\text{-Pyridyl}$, $R^3 = H$, $R^4 = 2\text{-Pyridyl}$ und $R^5 = \text{Phenyl}$ sind, und wobei L-Prolin als Überträger der chiralen Information benutzt wurde, wurden in die 8 Glasreaktoren eines Surveyor Laborreaktors jeweils 493 mg (1.00 Äquiv.) des Ketons der Formel (XV), 294 mg (1.25 Äquiv.) 2-Aminopyridin (XIV) und 453 mg (1.20 Äquiv.) 2-Nitrobenzaldehyd (XIII) eingewogen. In die Reaktoren 1-5 und 7 wurden außerdem je 101 mg (0.35 Äquiv.) L-Prolin, in die Reaktoren 6 und 8 je 576 mg (2.00 Äquiv.) L-Prolin eingewogen. Dann wurden jeweils 10 ml der in der Tab.

angegeben Lösungsmittel zugefügt. Die Reaktoren 1-6 wurden bei Raumtemp. (22°C) gerührt, die Reaktoren 7-8 bei 40°C IT. Nach den angegebenen Reaktionszeiten wurden entnommene Proben mit Camphanoylchlorid (VIII A) derivatisiert und die entstandenen isomeren Amide (XVII), (XVII A), anti-Isomer von (XVII), anti-Isomer von (XVII A) per HPLC quantifiziert.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse einer versuchten asymmetrischen Mannich-Reaktion mit L-Prolin.

Tabelle 6

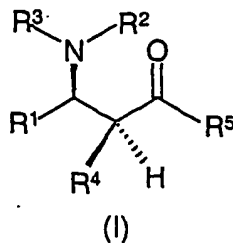
Verhältnis [%, HPLC]				t [h]	T [°C]	Nr.	Lösungs- mittel	mol-Äquiv. L-Prolin
(XVII)	ent- (XVII)	trans- (XVII)	ent- trans- (XVII)					
-	-	-	-	19	22	1	Aceton	0,35
-	-	-	-	40,5				
-	-	-	-	53				
-	-	-	-	131				
49,7	47,8	1,2	1,2	19	22	2	Methanol	0,35
51,1	47,6	0,6	0,7	40,5				
51,9	47,4	0,3	0,5	53				
56,0	43,7	0,1	0,2	155				
-	-	-	-	19	22	3	DMSO	0,35
-	-	-	-	40,5				
-	-	-	-	53				
-	-	-	-	131				
-	-	-	-	19	22	4	Dichlor- methan	0,35
19,1	19,1	24,3	37,6	40,5				
23,3	21,6	24,1	31,0	53				
24,9	22,6	23,1	29,4	131				
50,5	49,5	-	-	19	22	5	Ethanol	0,35
48,9	47,1	1,7	2,3	40,5				
49,5	47,9	1,1	1,6	53				
55,3	43,8	0,4	0,5	155				
48,9	45,9	2,4	3,4	19	22	6	Ethanol	2,00
48,4	47,4	1,6	2,5	40,5				
49,5	46,7	1,6	2,2	53				
54,1	45,4	0,3	0,1	155				
50,4	48,0	0,7	0,8	18	40	7	Ethanol	0,35
54,9	45,1	-	-	131				
49,8	48,7	0,6	0,8	18	40	8	Ethanol	2,00
52,6	44,7	2,4	0,3	131				

Unter den in J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9336-9337 explizit beschriebenen Bedingungen und unter naheliegenden Varianten dieser Bedingungen werden keine präparativ brauchbaren Ergebnisse erzielt. Unter den bevorzugten Bedingungen (35 mol% (L)-Prolin im Lösungsmittel Aceton bzw. DMSO bei Raumtemperatur) war nach Reaktionszeiten von 19 Stunden bis 131 Stunden die Mannich-Base bzw. dessen Enantiomer nicht in signifikanten Mengen gebildet worden (Tabelle 6, Nr. 1 bzw. 3). In

den von List nicht genannten Lösungsmitteln Methanol bzw. Ethanol führt der Einsatz von 35 mol% (L)-Prolin bei Raumtemperatur zur Bildung der nahezu racemischen Mannich-Base innerhalb von 19 Stunden (Tabelle 6, Nr. 2 bzw. 5). Erst beim fortgesetzten Rühren des Reaktionsgemischs über 155 Stunden erlangte die gebildete Mannich-Base einen geringen, aber signifikanten Enantiomerenüberschuß (ca. 12% ee) unter gleichzeitigem Verschwinden der ursprünglich enthaltenen geringen Mengen an trans-Isomer (Tabelle 6, Nr. 2 bzw. 5). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur (Ethanol, 40°C) steigert den nach 131 Stunden erzielten Enantiomerenüberschuß der Mannich-Base nicht (Tabelle 6, Nr. 7). Selbst mit 200 mol% (L)-Prolin wird in Ethanol sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 40°C nur eine geringe optische Reinheit der erhaltenen Mannich-Base erzielt (8-9% ee, Tabelle 6, Nr. 6 bzw. 8). Mit 35 mol% (L)-Prolin im Lösungsmittel Dichlormethan bei Raumtemperatur liegt bis zu einer Reaktionszeit von 40 Stunden ungefähr doppelt soviel trans-Isomer als das gewünschte cis-Isomer der Mannich-Base vor. Erst nach 131 Std. haben sich die Mengen an trans- und cis-Isomer angeglichen. Signifikante Enantiomerenüberschüsse erreichen beide Diastereomere während des gesamten Zeitraums nicht (Tabelle 6, Nr. 4).

Weiterhin wurden Bedingungen gefunden, unter denen ein β -Aminoketon der Formel (I) aus der Verbindung der Formel (III) ohne signifikanten Verlust der stereochemischen Reinheit freigesetzt werden kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ferner ein Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven β -Aminoketons (Mannich-Base) der Formel (I) oder dessen Spiegelbild,



wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie oben definiert sind,

dadurch gekennzeichnet, daß

eine Verbindung der Formel (III) unter Zusatz einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird.

Geeignete Basen sind organische Amine, vorzugsweise (C_1 - C_{10})Trialkylamine, vorzugsweise (C_1 - C_3)Trialkylamine, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, ferner Alkali- oder Erdalkali-hydrogencarbonate, -carbonate oder -hydroxide.

Geeignete Lösungsmittel sind Wasser oder organische Lösungsmittel, oder ein Gemisch von Wasser mit einem organischen Lösungsmittel, optional ein Löslichkeitsverbesserndes Additiv, z.B. einen Phasentransfer-Katalysator enthaltend, wobei organische Lösungsmittel in 100%iger Reinheit oder in technischer Qualität vorliegen können und beispielsweise ein C_1 - C_8 -Alkohol, verzweigt oder unverzweigt, wie z.B. Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder n-Butanol oder ein ketonisches Lösungsmittel, wie z.B. Aceton oder Methylethylketon (MEK), oder ein Ester, wie z.B. Ethylacetat oder n-Butylacetat, oder ein Ether, wie z.B. Tetrahydrofuran, Methyl-tert.-butylether, Diisopropylether, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether (Diglyme), oder ein Kohlenwasserstoff, aliphatisch oder aromatisch, wie z.B. Toluol, oder ein superkritisches Medium, wie z.B. superkritisches Kohlendioxid oder ein halogener Kohlenwasserstoff, wie z.B. Dichlormethan, oder ein aprotisch-polares Lösungsmittel wie z.B. DMF, DMSO oder NMP sein kann,

Die Freisetzung von (I) aus (III) kann im Temperaturbereich vom Schmelzpunkt bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels (bzw. Lösungsmittelgemischs) durchgeführt werden, beispielsweise von -30 bis 100 °C, vorzugsweise bei $0 - 40$ °C, besonders bevorzugt bei 0 bis 25 °C.

Die Freisetzung der Mannich-Base (I) aus dem optisch aktiven Mannich-Salz (III) unter vollständigem Konfigurationserhalt ist ein nicht-trivialer Verfahrensschritt, da er unter Bedingungen durchgeführt werden muß, unter denen es

1. zu keiner Deprotonierung der C-H aciden α -Position zur Ketofunktion in (III) oder (I) kommt, da dies zur Bildung des unerwünschten anti-Diastereomers von (III) bzw. (I) führen würde, und
2. zu keiner Retro-Mannich-Spaltung von (III) oder (I) kommt, da dies zu Ausbeuteverlust, Bildung chemischer Verunreinigungen, Bildung des unerwünschten anti-Diastereomers sowie partiellem Verlust der optischen Reinheit der Mannich-Base (I) führen würde.

Die Freisetzung kann im Prinzip in solchen organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Aceton, durchgeführt werden, in denen die Retro-Mannich-Spaltung sehr langsam verläuft (*vide supra*), unter Einsatz von Basen, vorzugsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, Alkali- oder Erdalkali-hydrogencarbonate oder -carbonate), die zwar die N-H acide Ammoniumgruppe, nicht aber die C-H acide α -Position von (III) bzw. (I) deprotonieren können.

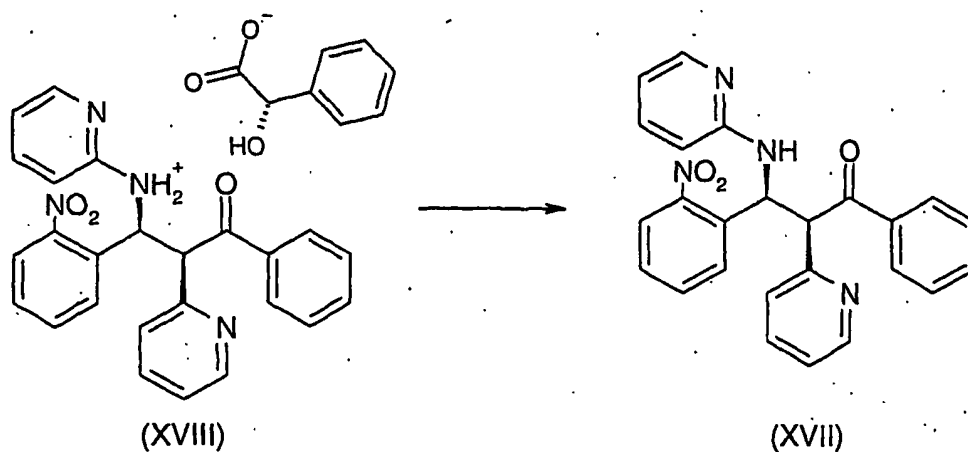
Die Freisetzung kann ferner im wäßrigem Milieu durchgeführt werden, wobei als Basen beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydrogencarbonate, -carbonate oder -hydroxide benutzt werden, vorzugsweise unter pH-Stat-Bedingungen bei pH ca. 8-9. Bevorzugt werden Natriumhydrogencarbonat oder Natriumhydroxid unter pH-Stat-Bedingungen bei pH ca. 8-9, besonders bevorzugt wird Natriumhydroxid.

Da die Löslichkeit sowohl der Mannich-Salze (III) als auch der freien Mannich-Basen (I) in schwach basischem Wasser meistens sehr gering ist, führt die Freisetungsreaktion zur Umwandlung einer Suspension des Salzes (III) in eine Suspension freier Mannich-Base (I). Nach Reaktionsende kann das Produkt (I) darum durch simples Abschleudern oder Filtrieren isoliert werden. Aufgrund der geringen Löslichkeit befindet sich stets nur ein sehr kleiner Teil des vorhandenen Edukts (III) in Lösung und auch dieser nur für kurze Zeit, da die gebildete freie Base (I) sofort wieder ausfällt. Aus diesem Grunde spielt die Retro-Mannich-Reaktion in wäßrigem Milieu

praktisch keine Rolle. Die isolierte Ausbeute an freier Base (I) betrug in den untersuchten Fällen 95-100% der Theorie, der Gehalt an anti-Diastereomer war unter optimierten Bedingungen mit ca. 0.7 – 1.5% innerhalb der Meßgenauigkeit unverändert gegenüber dem des eingesetzten Mannich-Salzes (III), der Enantiomerenüberschuß von (I) nahm bei optimierter Durchführung um kleiner gleich 2%, vorzugsweise 1% ee gegenüber dem Salz (III) ab (Tabelle 7).

Bei Salzen der Formel (III), die in reinem Wasser zu wenig löslich sind, um von Basen wie NaOH oder NaHCO₃ oder Na₂CO₃ mit brauchbarer Geschwindigkeit zu (I) deprotoniert zu werden, können in Mengen von <25 Vol%, bevorzugt 1-10 Vol%, besonders bevorzugt 5-10 Vol%, ein oder mehrere organische, mit Wasser mischbare Lösungsmittel zugesetzt werden (z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Aceton, Tetrahydrofuran). Bevorzugt setzt man als Co-Solvenz 1-10 Vol% des Lösungsmittels zu, in dem die vorausgegangene Vierkomponenten-Kupplung (Verfahrensschritt 1) durchgeführt wurde, soweit dieses Lösungsmittel mit Wasser mischbar ist. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol sowohl als Lösungsmittel für die Vierkomponenten-Kupplung, als auch als Co-Solvenz für die Freisetzung von (I) im wäßrigen Milieu. Ganz besonders bevorzugt wird das Mannich-Salz (III) alkoholflecht, wie in der Schleuderung erhalten, ohne vorherige Trocknung, für die Freisetzung im wäßrigen Milieu eingesetzt. Ob und in welchem Umfang ein organisches Co-Solvenz der wäßrigen Suspension von (III) zugesetzt werden muß, hängt von der Löslichkeit und wäßrigen Benetzbarkeit von (III), somit von der Natur seiner Substituenten R¹ bis R⁵ und seines Anions Y⁻ ab. Der Co-Solvenz-Zusatz wird bevorzugt soweit minimiert, wie dies mit einer akzeptablen Freisetzungsgeschwindigkeit unter pH-Stat-Bedingungen vereinbar ist. Unnötig hoher Co-Solvenz-Zusatz zum wäßrigen Milieu kann die isolierte Ausbeute an freier Mannich-Base (I) senken oder eine aufwendigere Isolierung von (I) erforderlich machen (Abdestillieren des Co-Solvenz aus der Reaktionssuspension vor dem Abschleudern des Feststoffs zwecks vollständiger Ausfällung von (I) in der Suspension). Außerdem kann ein unnötig hoher Co-Solvenz-Zusatz die Retro-Mannich-Reaktion während der Freisetzung unter pH-Stat-Bedingungen fördern und

damit Ausbeute, chemische Reinheit, Diastereomeren-Reinheit und Enantiomerenreinheit des Produkts (I) verschlechtern.



Die Freisetzung einer Mannich-Base der Formel (I), wird im folgenden beispielhaft an der Reaktion einer Verbindung der Formel (I) erläutert, in der $R^1 = o\text{-Nitrophenyl}$, $R^2 = 2\text{-Pyridyl}$, $R^3 = H$, $R^4 = 2\text{-Pyridyl}$ und $R^5 = \text{Phenyl}$ ist (Verbindung der Formel (XVII)), wobei (XVII) unter verschiedenen Bedingungen aus dem entsprechenden Mandelatsalz der Formel (XVIII) freigesetzt wurde:

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Umsetzung der Verbindung (XVIII) zu Verbindung (XVII):

Tabelle 7

Nr	Edukt (XVIII) mmol	Edukt (XVII) trans-Gehalt (NMR) ee (Piv-Derivat.) ee (Camph-Derivat.)	Base (mmol) Äquiv.	Löse- mittel [mL]	Löse- mittel- zusatz [mL]	Versuchsbeschreibung	Grad der Freiset- zung (NMR) [%]	Produkt (XVII) isolierte Ausbeute [% der Theorie]	Produkt (XVII) ee [%] (Camph-Derivat)	Produkt (XVII) ee [%] (Piv-Derivat)	trans-Isomeren-Gehalt (NMR) [%]	H ₂ O-gehalt (Karl-Fischer-Titrat.) [%]
1	1,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : nicht bestimmt	NaOH 2N (1,9) 1,1	H ₂ O 5	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt 2N NaOH auf einmal zugeg., 14 h rühren -> beige-gelbe Susp., abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	96,5	96,0	98,2	ca. 10	
2	35	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (38) 1,1	H ₂ O 100	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt 2N NaOH auf einmal zugeg., 14 h rühren -> beige-gelbe Susp., abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	98,8	91,4	94,8	9,1	0,4
3	1,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (1,64) 0,95	H ₂ O 5	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei 0°C 2N NaOH auf einmal zugeg., 14 h rühren u. Erwärm. auf Rt -> beige-gelbe Susp., abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	99,4	79,5		5,3	

Tabelle 7

Nr	Edukt (XVIII) mmol	Edukt (XVIII) trans-Gehalt (NMR) ee (Piv-Derivat.) ee (Camph-Derivat.)	Base (mmol) Äquiv.	Löse- mittel [mL]	Löse- mittel- zusatz [mL]	Versuchsbeschreibung	Grad der Freiset- zung (NMR) [%]	Produkt (XVII) Isolierte Ausbeute [% der Theorie]	Produkt (XVII) ee [%] (Camph-Derivat)	Produkt (XVII) ee [%] (Piv-Derivat)	trans-Isomeren-Gehalt (NMR) [%]	H ₂ O-gehalt (Karl-Fischer-Titrat.) [%]
4	1,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (1,73) 1,0	H ₂ O 5	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei 0°C 2N NaOH auf einmal zugeg., 14 h rühren u. Erwärm. auf Rt -> beige-gelbe Susp., abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	100	91,8		6,2	
5	1,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (1,81) 1,1	H ₂ O 5	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei 0°C 2N NaOH auf einmal zugeg., 14 h rühren u. Erwärm. auf Rt -> beige-gelbe Susp., abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	96,5	93,0		7,0	
6	8,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (9,54) 1,1	H ₂ O 25	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt 2N NaOH auf einmal zugeg., 1 h bei Rt rühren -> beige-gelbe Susp., abgesaugt, H ₂ O gew., getr.	20	96,9 unter Berücksichtigung des Restgeh. (XVIII)	89,0		3,7	0,2

Tabelle 7

Nr	Edukt (XVIII) mmol	Edukt (XVIII) trans-Gehalt (NMR) ee (Piv-Derivat.) ee (Camp- Derivat.)	Base (mmol) Äquiv.	Löse- mittel [mL]	Löse- mittel- zusatz [mL]	Versuchsbeschreibung	Grad der Freiset- zung (NMR) [%]	Produkt (XVII) isolierte Ausbeute [% der Theorie]	Produkt (XVII) ee [%] (Camp- Derivat)	Produkt (XVII) ee [%] (Piv- Derivat)	trans- Isomeren- Gehalt (NMR) [%]	H ₂ O- gehalt (Karl- Fischer -Titrat.) [%]
7	8,7	1,4 % trans ee (Camp) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (9,54) 1,1	H ₂ O 25	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt 2N NaOH auf einmal zugeg., 1 h bei Rt rühren -> beige- gelbe Susp., abgesaugt, mit H ₂ O / EtOH gew., getr.	19	94,3 unter Berück- sichtigung des Restgeh. (XVII)	96,2		1,3	0,3
8	8,7	1,4 % trans ee (Camp) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (9,54) 1,1	H ₂ O 25	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt 2N NaOH auf einmal zugeg., 3 h bei Rt rühren -> beige- gelbe Susp., pH 11, abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	78	97,5 unter Berück- sichtigung des Restgeh. (XVIII)	82,2		9,1	0,7
9	8,7	1,4 % trans ee (Camp) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (9,54) 1,1	H ₂ O 25	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt 2N NaOH auf einmal zugeg., 5,5 h bei Rt rühren -> beige-gelbe Susp., pH 7,5, abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	94,0	91,8	95,5	8,9	0,7

Tabelle 7

Nr	Edukt (XVIII) mmol	Edukt (XVIII) trans-Gehalt (NMR) ee (Piv-Derivat.) ee (Camph- Derivat.)	Base (mmol) Äquiv.	Löse- mittel [mL]	Löse- mittel-zusatz [mL]	Versuchsbeschreibung	Grad der Freiset- zung (NMR) [%]	Produkt (XVII) isolierte Ausbeute [% der Theorie]	Produkt (XVII) ee [%] (Camph- Derivat)	Produkt (XVII) ee [%] (Piv- Derivat)	trans- Isomeren- Gehalt (NMR) [%]	H ₂ O- gehalt (Karl- Fischer -Titrat.) [%]
10	8,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (9,54) 1,1	H ₂ O 25	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt 2N NaOH auf einmal zugeg., 21.5 h bei Rt rühren -> beige-gelbe Susp., pH 7.5, abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	95,6	93,5	96,6	8,9	1,5
11	8,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (9,54) 1,1	H ₂ O 25	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt 2N NaOH auf einmal zugeg., 21.5 h bei Rt rühren -> beige-gelbe Susp., pH 7.5, abgesaugt, mit H ₂ O / EtOH gewaschen, getrocknet	100	95,4	92,3	96,2	8,2	0,9
12	8,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaHCO ₃ (17,34) 2,0	H ₂ O 25	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei 0°C NaHCO ₃ auf einmal zugeg., 14 h bei 0°C rühren -> gelbe Susp., pH 8,5, abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	2,4	100,2 unter Berücksichtigung des Restgeh. (XVIII)	97,4	1,5		

Tabelle 7.

Nr	Edukt (XVIII) mmol	Edukt (XVIII) trans-Gehalt (NMR) ee (Piv-Derivat.) ee (Camph.) ee (Piv) : n.b.	Base (mmol) Äquiv.	Löse- mittel [mL]	Löse- mittel- zusatz [mL]	Versuchsbeschreibung	Grad der Freiset- zung (NMR) [%]	Produkt (XVII) isolierte Ausbeute [% der Theorie]	Produkt (XVII) ee [%] (Camph.- Derivat)	Produkt (XVII) ee [%] (Piv- Derivat)	trans- Isomeren- Gehalt (NMR) [%]	H2O- gehalt (Karl- Fischer- -Titrat.) [%]
13	8,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (9,1) 1,05	H2O 25	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H2O susp., bei 0°C 2N NaOH in 5 h zudosiert, 19 h bei 0°C rühren -> beige- gelbe Susp., pH 11, abgesaugt, mit H2O gewaschen, getrocknet	13	98,6 unter Berücksichtigung des Restgeh. (XVIII)			2,5	
14	8,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaHCO3 (17,34) 2,0	H2O 25	Aceton 1,25	Mandelat-Salz (XVIII) in H2O susp., bei 0°C NaHCO3 dann Aceton zugeg., 23 h bei 0°C rühren -> gelbe Susp., pH 9,5, abgesaugt, mit H2O gewaschen, getrocknet	100	95,6	96,4	97,0	Probe 4 h 1,4 1,9	0,5
15	8,7	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaOH 2N (9,1) 1,0	H2O 25	keiner	Mandelat-Salz (XVIII) in H2O susp., bei 0°C 2N NaOH in 5 h zudosiert, 15 h bei 0°C rühren -> beige- gelbe Susp., pH 12, abgesaugt, mit H2O gewaschen, getrocknet	10,7	98,4 unter Berücksichtigung des Restgeh. (XVIII)			1,4	0,3

Tabelle 7

Nr	Edukt (XVIII) mmol	Edukt (XVIII) trans-Gehalt (NMR) ee (Piv-Derivat.) ee (Camph- Derivat.)	Base (mmol) Äquiv.	Löse- mittel [mL]	Löse- mittel- zusatz [mL]	Versuchsbeschreibung	Grad der Freiset- zung (NMR) [%]	Produkt (XVII) isolierte Ausbeute [% der Theorie]	Produkt (XVII) ee [%] (Camph- Derivat)	Produkt (XVII) ee [%] (Piv- Derivat)	trans- Isomeren- Gehalt (NMR) [%]	H2O- gehalt (Karl- Fischer- Titrat.) [%]
16	104	1,4 % trans ee (Camph) : 96,2% ee (Piv) : n.b.	NaHCO3 (208,1) 2,0	H2O 300	Aceton 15	Mandelat-Salz (XVIII) in H2O susp., bei 0°C NaHCO3 dann Aceton zugeg., 19 h bei 0°C rühren -> gelbe Susp., pH 8,5, abgesaugt, mit H2O gewaschen, getrocknet	Probe nach 1 h 26,5 3 h 39,8 20 h 90,4	98,5		94,0	Probe 1 h 1,5 3 h 1,7 20 h 2,0	0,5
17	8,7	1,6 % trans ee (Camph) = 96,3% ee (Piv) : 96,3%	NaHCO3 (17,34) 2,0	H2O 25	Aceton 2,5	Mandelat-Salz (XVIII) in H2O susp., bei 0°C NaHCO3 dann Aceton zugeg., 20 h bei 0°C rühren -> gelbe Susp., pH 8,5, abgesaugt, mit H2O gewaschen, getrocknet	97,5	98,6		95,9	1,4	0,1
18	8,7	1,6 % trans ee (Camph) : 96,3% ee (Piv) : 96,3%	NaHCO3 (17,34) 2,0	H2O 25	Aceton 2,5	Mandelat-Salz (XVIII) in H2O susp., bei Rt NaHCO3 dann Aceton zugeg., 19 h bei Rt rühren -> gelbe Susp., pH 8,5, abgesaugt, mit H2O gewaschen, getrocknet	100	98,6		96,0	1,4	0,2

Tabelle 7											
Nr	Edukt (XVIII) mmol	Edukt (XVII) trans-Gehalt (NMR) ee (Piv-Derivat.)	Base (mmol) Äquiv.	Löse- mittel [mL]	Löse- mittel- zusatz [mL]	Versuchsbeschreibung	Grad der Freiset- zung (NMR) [%]	Produkt (XVII) ee [%] (Camph.- Derivat)	Produkt (XVII) ee [%] (Piv- Derivat)	trans- Isomeren- Gehalt (NMR) [%]	H ₂ O- gehalt (Karl- Fischer -Titrat.) [%]
19	8,7	1,6 % trans ee (Camph) : 96,3% ee (Piv) : 96,3%	NaHCO ₃ (17,34) 2,0	H ₂ O 25	Ethanol 2,5	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt NaHCO ₃ dann EtOH zugeg., 21 h bei Rt rühren -> gelbe Susp., pH 9,5, abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	105	97,0	0,7	0,3
20	43	1,6 % trans ee (Camph) : 96,3% ee (Piv) : 96,3%	NaOH 2N (21,48) 0,99	H ₂ O 125	Ethanol 12,5	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O / EtOH susp., bei Rt 2N NaOH bei pH-stat 8,5 zudosiert, 4 h bei Rt rühren -> gelbe Susp., pH 9,5, abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	98,4	96,7	1,0	0,6
21	2274	? % trans ee (Camph) : 93,4% ee (Piv) = n.b.	NaOH 2N (2,280) 1,002	H ₂ O 5686	Ethanol 569	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O / EtOH susp., bei Rt 2N NaOH bei pH-stat 8,5 zudosiert, 21 h bei Rt rühren -> gelbe Susp., pH 8,7, abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	99,5	95,6	1,2	0,6

Tabelle 7

Nr	Edukt (XVIII) mmol	Edukt (XVIII) trans-Gehalt (NMR) ee (Piv-Derivat.) ee (Camph- Derivat.)	Base (mmol) Äquiv.	Löse- mittel [mL]	Löse- mittel- zusatz [mL]	Versuchsbeschreibung	Grad der Freiset- zung (NMR) [%]	Produkt (XVII) Isolierte Ausbeute [% der Theorie]	Produkt (XVII) ee [%] (Camph- Derivat)	Produkt (XVII) ee [%] (Piv- Derivat)	trans- Isomeren- Gehalt (NMR) [%]	H ₂ O- gehalt (Karl- Fischer -Titrat.) [%]
22	520	1,6 % trans ee (Camph) : 96,3% ee (Piv) : 96,3%	NaHCO ₃ (1040,4) 2,0	H ₂ O 1500	Aceton 150	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei 0°C NaHCO ₃ , dann 5 % Aceton zugeben, 18 h bei 0°C rühren, 5 % Aceton zugeben, 20 h bei 0°C rühren, 5 h Rt. -> gelbe Susp., abges., H ₂ O gew., getr.	Probe nach 18 h 50 23 h 94,75 25 h 99,13 100	101,4		95,2	< 1	0,5
23	397	? % trans ee (Camph) : 95,7% ee (Piv) : 95,6%	NaHCO ₃ (793,24) 2,0	H ₂ O 1143	Aceton 114	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei 10°C NaHCO ₃ und Aceton zugeg., 19 h bei 10°C rühren -> gelbe Susp., abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	Probe nach 4,5 h 84,6 7,5 h 90,9 ca. 22 h 100 100	99,9	96,8	96,2	< 1	0,3
24	17	0,9 % trans ee (Camph) : 94,6% ee (Piv) : 95,2%	NaHCO ₃ (34,75) 2,0	H ₂ O 50	Aceton 5	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt NaHCO ₃ und Aceton zugeg., 2 h bei 40°C rühren -> gelbe Susp., abgesaugt, mit H ₂ O gewaschen, getrocknet	100	96,7	94,8	94,8	1,2	

Tabelle 7

Nr	Edukt (XVIII) mmol	Edukt (XVIII) trans-Gehalt (NMR) ee (Piv-Derivat.) ee (Camph- ee (Camph- Derivat.)	Base (mmol) Äquiv.	Löse- mittel [mL]	Löse- mittel- zusatz [mL]	Versuchsbeschreibung	Grad der Freiset- zung (NMR) [%]	Produkt (XVII) isolierte Ausbeute [% der Theorie]	Produkt (XVII) ee [%] (Camph.- Derivat)	Produkt (XVII) ee [%] (Piv- Derivat)	trans- Isomeren- Gehalt (NMR) [%]	H ₂ O- gehalt (Karl- Fischer -Titrat.) [%]
25	33	1,4 % trans ee (Camph) : 95,7% ee (Piv) = 95,6%	NaOH 2N (31,25) 0,95	H ₂ O 95	Ethanol 9,5	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei 40°C EtOH zugeg., dann 2N NaOH bei pH-stat 8,5 zudosiert (80 min bei 40°C) -> gelbe Susp., pH 8,7, abges., mit H ₂ O gew., getr.	Probe. nach 0,5 h 68,5 1 h 96,6 1,33 h 100	99,6	94,9	94,1	1,4	
26	445	? % trans ee (Camph) : 94,3% ee (Piv) : 97,5%	NaOH 2N (443,83) 0,997	H ₂ O 1280	Ethanol 128	Mandelat-Salz (XVIII) in H ₂ O susp., bei Rt EtOH zugeg., dann 2N NaOH bei pH-stat 8,5 zudosiert (3,5 h bei Rt, 4,5 h bei 40°C), 9,5 h bei Rt rühren -> gelbe Susp., pH 9,2, abges., mit H ₂ O gew., getr.	Probe nach 1 h 39,3 2,5 h 70,7 6 h 91,9 8 h 96,8 10 h 100	99,3	92,8	92,5	1,5	0,43%

In den Umsetzungen, die in Tabelle 7 beschrieben sind, wurde einer Suspension von (XVIII) in reinem Wasser 0.95 – 1.10 Äquiv. 2N Natronlauge auf einmal bei 0°C oder bei Raumtemperatur zugesetzt, dann erfolgte die Freisetzung von (XVII) quantitativ, war aber von der Bildung von 5 bis 10% des anti-Diastereomers von (XVII) begleitet
5 (Nr. 1 – 5 und 8 - 11). In Abhängigkeit von den konkreten Reaktionsbedingungen war die Abnahme des Enantiomerenüberschusses von (XVII) entweder nur minimal (Nr. 1), geringfügig (Nr. 2, 4, 5, 9-11) oder deutlich (Nr. 3 und 8). Unmittelbar nach der Zugabe der gesamten Natronlauge in einer Portion war die Hydroxidionen-Konzentration also so hoch, daß es in erheblichem Umfang nicht nur zur gewünschten
10 Deprotonierung der Ammoniumfunktion des Mannich-Salzes (XVIII) kam, sondern auch zur unerwünschten Deprotonierung seiner C-H aciden α -Position zur Carbonylgruppe.

Da die Reprotonierung des entstehenden Enolat-Ions von (XVII) nicht stereospezifisch,
15 sondern in ähnlichem Umfang von beiden Seiten der Enolat-Ebene erfolgt, entsteht neben (XVII) auch sein anti-Isomer. Wurde nach der Natronlauge-Zugabe die Rührzeit auf 1 Stunde bei Raumtemperatur beschränkt, dann bildete sich das anti-Isomer nur zu 1,3 – 3,7% (Nr. 6 und 7), aber der Grad der Freisetzung betrug in dieser Zeit nur ca. 20% und bei einem der Versuche fiel der Enantiomerenüberschuß des Salzes (XVIII)
20 (96.2% ee) auch um 7% auf nur noch 89.0% in der freien Base (XVII) ab (Nr. 6).

Wenn der wäßrigen Suspension des Mandelats (XVIII) anstatt Natronlauge 2 Äquivalente Natriumhydrogencarbonat bei 0°C zugesetzt wurden, trat innerhalb 14 Stunden nur 2,4% Freisetzung ein (Nr. 12), das abgesaugte Produkt als (XVIII) / (XVII)
25 –Gemisch enthielt aber keine gesteigerte Menge anti-Isomer. Ebenso trat nur 11-13% Freisetzung ein, wenn 1 Äquivalent 2N Natronlauge sehr langsam über 5 Stunden bei 0°C zur rein wäßrigen Suspension von (XVIII) zudosiert wurde (Nr. 13 und 15).

Der Zusatz von 5 bzw. 10 Vol% Aceton zur Freisetzung mit 2 Äquivalenten NaHCO_3
30 bewirkte aber quantitative Bildung der freien Base (XVII) unter vollständigem Erhalt der Enantiomerenreinheit und ohne signifikanten Anstieg des anti-Isomers, sowohl bei 0°C (Nr. 14, 16, 17, 22) als auch bei 10°C (Nr. 23), bei Raumtemperatur (Nr. 18), oder bei

40°C (Nr. 24). Nochmals marginal bessere Ergebnisse wurden mit Natriumhydrogencarbonat in Wasser / Ethanol (10:1) bei Raumtemperatur erzielt (Nr. 19).

- 5 Gleichwertige Ergebnisse wurden beim Zudosieren von 0.95 – 1.00 Äquivalenten 2N Natronlauge bei pH 8.5 (Einsatz einer Autobürette unter pH-Stat-Bedingungen) zur Suspension von (XVIII) in Wasser / Ethanol (10:1) erzielt (Nr. 20, 21, 25, 26). Erhaltung der Enantiomeren- und Diastereomeren-Reinheit schienen bei Raumtemperatur (Nr. 20 und 21) etwas besser als bei 40°C (Nr. 25 und 26) zu sein.

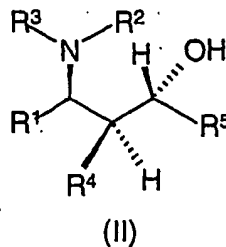
10

- Der erfindungsgemäße Verfahrensschritt 2 bietet die Möglichkeit, die während der Vierkomponentenkupplung eingesetzte optisch aktive Säure HY' der Formel (VII) weitgehend und in unveränderter Enantiomerenreinheit aus der schwach basischen, wäßrigen Mutterlauge der Freisetzungsreaktion zurück zu gewinnen. Die hierfür
- 15 bevorzugte Methode hängt von der Löslichkeit, sowie der chemischen und optischen Stabilität der chiralen Säure in saurem wäßrigem Milieu ab. Bei Säuren (VII), die in Wasser bei ca. pH 3 sehr unlöslich sind, ist es meistens ausreichend, die Mutterlauge anzusäuern und den ausgefallenen Feststoff (VII) abzuschleudern oder abzufiltrieren. Wurde eine α -Aminosäure als chirale Säure (VII) verwendet, dann reicht es in der
- 20 Regel, die wäßrige Mutterlauge der Freisetzung auf den isoelektrischen Punkt der α -Aminosäure anzusäuern und den Feststoff anschliessend abzuschleudern oder abzufiltrieren. Liegt, wie z.B. im Falle der Weinsäure, der Äpfelsäure oder der Mandelsäure eine nicht unerhebliche Wasserlöslichkeit der chiralen Säure (VII) vor, oder besteht die Gefahr einer partiellen Racemisierung unter zu stark aciden
- 25 Bedingungen, dann ist die bevorzugte Rückgewinnungsmethode häufig die Extraktion aus der schwach angesäuerten wäßrigen Mutterlauge. Beispielsweise gelingt die Rückgewinnung von (S)-(+)-Mandelsäure in 88% Ausbeute, >99.5% chem. Reinheit, und 100% ee per Ethylacetat-Extraktion.
- 30 Bei sehr hoher Wasserlöslichkeit, Mineralsäure-Empfindlichkeit oder einem hohen Preis des chiralen Auxiliars kommen auch andere Rückgewinnungsmethoden, z.B.

Gefriertrocknung der neutralisierten wäßrigen Mutterlauge der Freisetzungsreaktion, in Betracht.

Desweiteren wurde eine einfache Reduktionsmethode gefunden, mit der β -Aminoketone der Formel (I) oder ihre Salze der Formel (III) mit sehr hoher

- 5 Diastereoselektivität zu 1,3-Aminoalkoholen reduziert werden, wobei die Reduktion ohne Verlust der in den Verbindungen der Formel (I) bzw. (III) bereits enthaltenen stereochemischen Reinheit verläuft und keine chiralen Hilfsstoffe eingesetzt werden müssen.
- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist darum ferner ein Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven 1,3-Aminoalkoholes der Formel (II) oder dessen Spiegelbild,



- 15 wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie oben definiert sind,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (I) oder eine Verbindung der Formel (III) mit einem geeigneten Reduktionsmittel reduziert wird.

- 20 Anschliessend kann die Verbindung der Formel (II) mit an sich bekannten Methoden aufgearbeitet werden.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) zu einer Verbindung der Formel (II) wird im folgenden Verfahrensschritt 3 genannt.

25

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (III) zu einer Verbindung der Formel (II) wird im folgenden Verfahrensschritt 4 genannt.

Geeignete Reduktionsmittel sind Boran- oder Borhydrid-Reagenzien, optional in Gegenwart eines chiralen Katalysators.

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrensschritts 3 wird eine deutliche
5 Diastereoselektion bei der Reduktion der Ketogruppe von optisch aktiven α -Aminoketonen (I) zugunsten von 1,3-Aminoalkoholen der Formel (II) beim Einsatz von Boran- oder Borhydrid-Reagenzien erzielt.

Die diastereoselektive Reduktion von (I) zu (II) kann mit achiralen Reduktionsmitteln
10 (Prinzip der simplen Diastereoselektion) oder in Gegenwart optisch aktiver Katalysatoren erzielt werden, wobei in letzterem Fall die Enantioselektivität des katalytisch aktiven Reagenzes der simplen Diastereoselektion überlagert ist und meist dominiert. Bei der Reduktion in Gegenwart optisch aktiver Katalysatoren werden hohe Diastereomeren-Überschüsse erzielt, wenn die Enantioselektivität des chiralen
15 Katalysators der simplen Diastereoselektivität der Reduktion gleichgerichtet ist („matched case“). Niedrigere Diastereomeren-Überschüsse werden erhalten, wenn der Katalysator die entgegengesetzte Absolutkonfiguration hat und seine Enantioselektivität darum der simplen Diastereoselektivität entgegengerichtet ist („mismatched case“).

20

Achirale Reduktionsmittel (Prinzip der simplen Diastereoselektion) sind beispielsweise:

1. ein Boran-Sulfid-Komplex, z.B. Boran-Dimethylsulfid- oder Boran-1,4-Thioxan-Komplex;
2. ein Boran-Etherat, z.B. Boran-Tetrahydrofuran-Komplex;
- 25 3. Catecholboran;
4. ein Boran-Sulfid-Komplex oder ein Boran-Etherat oder Catecholboran in Gegenwart einer Lewis-Säure, z.B. Titanchlorid-triisopropylat $(iPrO)_3TiCl$;
5. ein Boran-Amin-Komplex, z.B. Boran-Ammoniak-, Boran-tert. Butylamin-, Boran-N,N-Diethylanilin-, Boran-N-Ethyl-diisopropylamin-, Boran-N-Ethylmorpholin-,
30 Boran-N-Methylmorpholin, Boran-Morpholin-, Boran-Piperidin-, Boran-Pyridin-, Boran-Triethylamin-, Boran-Trimethylamin-Komplex;

6. ein Boran-Amin-Komplex in Gegenwart einer Lewissäure, z.B. Titanchlorid-triisopropylat $(iPrO)_3TiCl$;
7. ein Boran-Phosphin-Komplex, z.B. Boran-Tributylphosphin oder Boran-Triphenylphosphin-Komplex;
- 5 8. eine Kombination eines Borhydrids, bevorzugt Natriumborhydrid oder Tetraalkylammoniumborhydrid, mit einem Reagenz, das zur in situ -Erzeugung von Boran führt. Solche Kombinationen sind z.B. Natriumborhydrid / Iod, Natriumborhydrid / Bortrifluorid-Diethyletherat, Natriumborhydrid / Chlortrimethylsilan; Tetraalkylammoniumborhydrid / Alkylhalogenid (z.B. 10 Methyljodid) in Dichlormethan oder das Zweiphasengemisch eines Alkylbromids (z.B. n-Butylbromid) und einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumborhydrid und katalytischen Mengen (ca. 10 mol%) eines quaternären Onium-Salzes als Phasentransfer-Katalysator (B. Jiang, Y. Feng, J. Zheng Tetrahedron Lett. 2000, 41, 10281)
- 15 9. ein Borhydrid eines ein- oder zweiwertigen Metallkations, z.B. Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Zinkborhydrid, bzw. ein Tetraalkylammoniumborhydrid, mit oder ohne Gegenwart eines Cer(III)-Salzes, z.B. $CeCl_3$, als Additiv;
10. Diboran (B_2H_6).
- 20 Folgende Reduktionen in Gegenwart eines oder mehrerer optisch aktiver Katalysatoren können beispielsweise eingesetzt sind:
 1. ein Borhydrid eines ein- oder zweiwertigen Metallkations, bevorzugt Natriumborhydrid, in Gegenwart katalytischer Mengen eines optisch aktiven Aldiminato-Kobalt(II)-Komplexes, z.B. (1S,2S)-N,N'-Bis[3-oxo-2-(2,4,6- 25 trimethylbenzoyl) butylidene]-1,2-diphenylethylendiaminato Kobalt(II) (S)-MPAC, mit oder ohne Gegenwart von Tetrahydrofurfurylalkohol als Co-Ligand. Diese Reagenzien-Kombination wurde von (T. Makaiyama et al., Synlett 1996, 1076) beschrieben. Sie führt zu einer katalytischen enantioselektiven Borhydrid-Reduktion von Carbonylgruppen. Bei der hier vorliegenden neuartigen Anwendung 30 zur Reduktion von Mannich-Basen (I) kann die natürliche Diastereoselektivität von Natriumborhydrid durch die gleichgerichtete Enantioselektivität des Reagenzes verstärkt werden.

2. ein Borhydrid eines ein- oder zweiwertigen Metallkations, bevorzugt Natriumborhydrid, katalysiert durch einen Rhodium-Komplexes, der durch Koordination von zwei Molekülen optisch reinem 1,3-Aminoalkohol (II) pro Molekül [(μ^5)-Pentamethyl-cyclopentadienyl]-rhodiumdichlorid-Dimer entsteht. Es ist hier
- 5 möglich und vorteilhaft, die Substituenten R^1 bis R^5 im chiralen Liganden (II) so zu wählen, daß sie identisch mit denen des entstehenden Reduktionsprodukts (II) sind, die Natriumborhydrid-Reduktion also autokatalytisch erfolgt. Solche Katalysatoren sind den CATHyTM – Katalysatoren der Firma AVECIA (WO 98/42643) ähnlich, unterscheiden sich aber in den folgenden Punkten:
- 10 - CATHyTM – Katalysatoren werden aus dem Cyclopentadienyl-rhodiumchlorid-Dimer und chiralen 1,2-Aminoalkoholen, wie z.B. cis-1-Amino-2-indanol, hergestellt. In der vorliegenden Anmeldung werden chirale 1,3-Aminoalkohole verwendet.
- 15 - CATHyTM – Katalysatoren wurden zu enantioselektiven Transfer-Hydrierungen eingesetzt, bei denen sekundäre Alkohole, bevorzugt Isopropanol, oder Triethylamin / Ameisensäure-Gemische als Wasserstoffdonatoren fungieren. In der vorliegenden Anmeldung fungiert hingegen ein Boranat, bevorzugt Natriumborhydrid, als Reduktionsmittel.
- 20 - CATHyTM – Katalysatoren wurden zu enantioselektiven Transferhydrierungen von verschiedenen prochiralen Ketonen eingesetzt, jedoch noch nicht für die Reduktion der Keto-Gruppe in racemischen oder optisch aktiven Mannich-Basen (wie z.B. (I)) bzw. deren Salzen (wie z.B. (III)).

Bevorzugt sind als geeignete Reduktionsmittel ein Boran-Sulfid-Komplex, ein Boran-Etherat, Natriumborhydrid oder ein Natriumborhydrid-Komplex enthaltend einen in situ Katalysator, der durch Koordination von [(μ^5)-Pentamethylcyclopentadienyl]-rhodiumdichlorid-Dimer an den optisch aktiven 1,3-Aminoalkohol (II) erzeugt wird.

Besonders bevorzugt ist als geeignetes Reduktionsmittel ein Boran-Dimethylsulfid- oder Boran-Tetrahydrofuran-Komplex.

Aufgrund seiner Titerstabilität bei Lagerung bei Raumtemperatur sowie der industriellen Verfügbarkeit in hoher Konzentration (94-95%ige Flüssigkeit) ist Boran-Dimethylsulfid-Komplex ganz besonders bevorzugt.

- 5 Die Reaktion wird unter Einsatz von 0.3 – 10.0 Mol-Äquivalenten eines der genannten Reduktionsmittel durchgeführt, bevorzugt mit 0.5 – 4.0 Mol-Äquivalente, besonders bevorzugt mit 1.0 – 2.5 Mol-Äquivalenten.

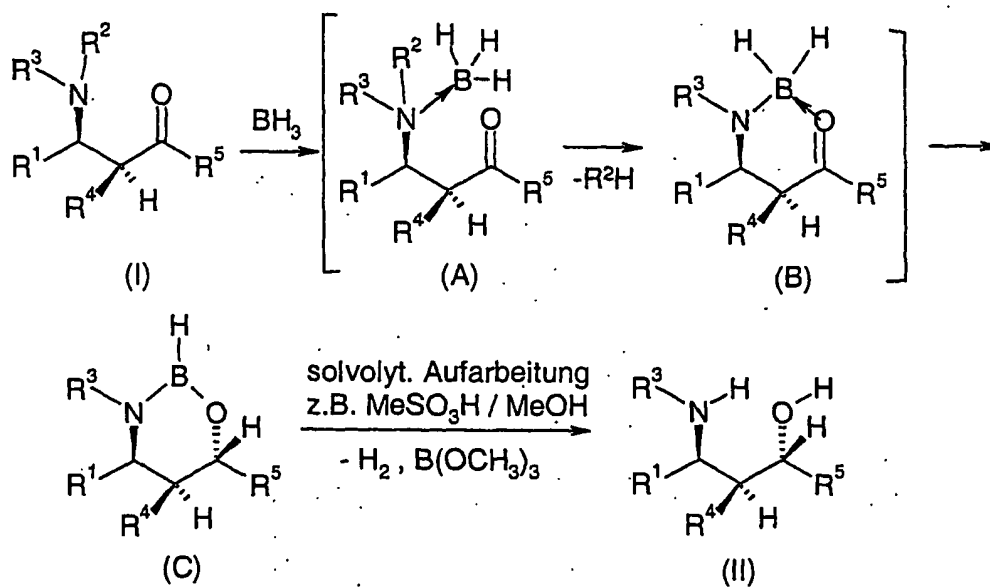
- Verfahrensschritt 3 und 4 erfolgt beispielsweise in einem aromatischen
- 10 Kohlenwasserstoff (z.B. Toluol, Cumol, Xylol, Tetralin, Pyridin), einem gesättigten Kohlenwasserstoff (z.B. Cyclohexan, Heptan, Pentan), einem Ether (z.B. Anisol, Tetrahydrofuran, tert.-Butylmethylether, Diisopropylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan), einem chlorierten Kohlenwasserstoff (z.B. Dichlormethan, Chloroform, Chlorbenzol); einem Amid (z.B. N-Methylpyrrolidon, N,N-Dimethylacetamid), einem
- 15 Ester (z.B. Isobutylacetat, Butylacetat, Isopropylacetat, Propylacetat, Ethylacetat) oder einem Sulfoxid bzw. Sulfon (z.B. Dimethylsulfoxid oder Sulfolan) als Lösungsmittel. Die drei letztgenannten Klassen von Lösungsmitteln sind gegenüber dem Boran nicht inert. Bevorzugt wird die Reaktion in Toluol, Cumol, Tetrahydrofuran oder Anisol durchgeführt. Besonders bevorzugt ist Toluol, Cumol, oder THF.
- 20 Die Reduktionsreaktion wird im Temperaturbereich von -70°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise 120°C durchgeführt, bevorzugt bei -10°C bis $+40^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt bei 0°C bis $+25^{\circ}\text{C}$.

Es bestehen die Optionen

- 25 a) die Lösung des Boran-Komplexes zu der Suspension bzw. Lösung der Mannich-Base (I) zu geben („normale Addition“), oder
- b) die Suspension bzw. Lösung der Mannich-Base (I) zu der vorgelegten Lösung des Boran-Komplexes zu geben („inverse Addition“).
- 30 Die Reaktionsdauer der Reduktion ist vom konkreten Edukt (Natur der Substituenten R^1 bis R^5), von der gewählten Reaktionstemperatur und der Löslichkeit des Edukts im

Lösungsmittel abhängig. Sie beträgt ca. 30 Minuten bis 3 Tage, bevorzugt 1 Stunde bis 5 Stunden, besonders bevorzugt 1 – 2 Stunden.

- Bei Verwendung der besonders bevorzugten Reduktionsmittel Boran-Dimethylsulfid- bzw. Boran-THF-Komplex ist das Primärprodukt der Reaktion ein Diastereomeren-
 5 gemisch von Oxazaborinanen, welches sich, soweit gewünscht, leicht isolieren läßt und dessen stark dominierender Komponente basierend auf seinem HPLC-Verhalten, seiner per HPLC/MS bestimmten Molmasse ($M+H^+$: $m/z = 437.3$) und seiner unter
 Einwirkung von Methanol / Methansulfonsäure glatt verlaufenden Umwandlung in den
 10 1,3-Aminoalkohol (II) die Formel (C) zugeordnet wird.



- Tabelle 8 faßt die Resultate einer beispielhaften Umsetzung des Aminoketons (XVII)
 15 (Verbindung der Formel (I), wobei $R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = Phenyl$) zum 1,3-Aminoalkohol (XIX) bzw. dessen Diastereomer dia-(XIX) zusammen:

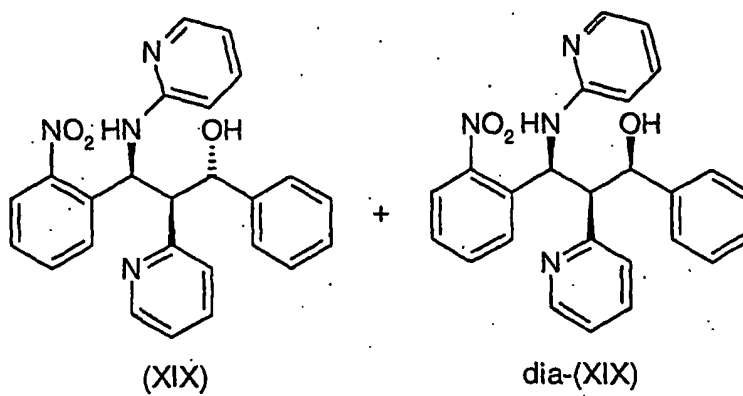
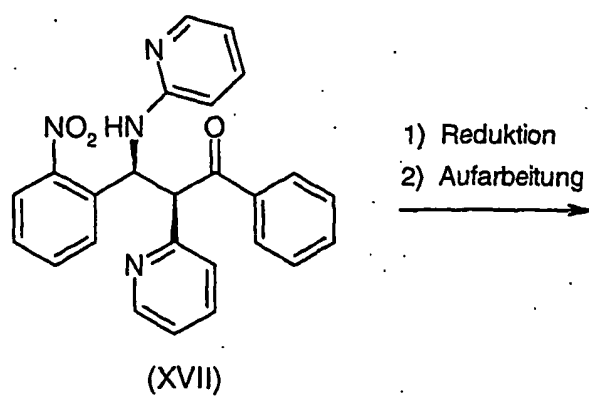


Tabelle 8

Nr.	Edukt (XVII)	BH ₃ -Me ₂ S bzw. Alternative; Äquivalente; Zugabezeit	Lösungs- mittel (Volumen)	Rührtemperatur und -zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX), (a)	Summe Verunrei- nungen, (a)	Ausbeute % isoliertes Reinprodukt (Rohprodukt)
1	racemisch, 10 mmol Zugabe als Feststoff in 5 Portionen a 848 mg im Abstand von je 1.5 h	NaBH ₄ 1.34 vorgelegt	EtOH (25 mL)	RT Zugabe: 8h Nachrühren: 15h	(XVII) quant. umgesetzt. Nicht aufgearbeitet	69 : 31	8.0%	n.b.
2	racemisch, 2 mmol (XVII) und CeCl ₃ x 7 H ₂ O (2 mmol) vorgelegt	NaBH ₄ 1.1 1 min	EtOH (10 mL)	0°C bis RT 4 h	(XVII) ca. 50% umgesetzt. Nicht aufgearbeitet	83 : 17	ca. 7%	n.b.
3	racemisch 2 mmol (XVII)	BH ₃ -tert.- Butylamin 3.0	MeOH (20 mL)	RT 24 h	nicht aufgearbeitet	61.3 : 38.6	9.2%	n.b.
4	racemisch, 2 mmol (XVII) und (iPrO) ₃ TiCl (2 mmol) vorgelegt	BH ₃ -tert.- Butylamin 2.2, 10 s	MeOH (20 mL)	0°C / 3 h, dann RT / 12 h	<50% Umsatz von (XVII). Nicht aufgearbeitet	70 : 30		n.b.
5	racemisch 5 mmol	BH ₃ -THF (1.0 M) 3.0 b) 15 min	THF (45 mL)	+1°C 1 h über Nacht auf RT	2 N HCl. (16 Äquiv.)	87.8 : 12.2	7.7%	(103%)

Tabelle 8

Nr.	Edukt (XVII)	BH ₃ -Me ₂ S bzw. Alternative; Äquivalente; Zugabezeit	Lösungs- mittel (Volumen)	Rührtemperatur und -zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX), (a)	Summe Verunrei- nungen, (a)	Ausbeute % isoliertes Reinprodukt (Rohprodukt)
6	racemisch 5 mmol	3.0, (b) (95%) 2 min	Toluol (25 mL)	0°C bis RT 2 h bei RT	MeSO ₃ H (3.0 Äquiv.) in MeOH	96.7 : 3.2	7.2%	(83.4%)
7	racemisch 5 mmol	3.0, (b) (95%) 2 min	MTB-Ether (25 mL)	0°C bis RT 2.5 h bei RT	MeSO ₃ H (3.0 Äquiv.) in MeOH	94.4 : 5.5	11.7%	(105%)
8	racemisch 15 mmol	3.0, (b) (95%) 2 min	Toluol (75 mL)	0°C bis RT 1.75 h bei RT	2 N HCl (9 Äquiv.)	geringe Spaltung des Oxazaborinan		n.b.
9	racemisch 15 mmol	3.0, (b) (95%) 5 min	Toluol (75 mL)	0°C bis RT 2.5 h bei RT	MeSO ₃ H (3.0 Äquiv.) in MeOH	97.0 : 3.0	4.7%	(85.8%)
10	racemisch 15 mmol	2.0, (b) (95%) 3 min	Toluol (150 mL)	0°C bis RT 2.5 h bei RT	MeSO ₃ H (3.0 Äquiv.) in MeOH	95.9 : 4.0	7.1%	(87.5%)
11	30 mmol, davon ca. 10% Mandelat (XVIII), 94.0% ee	3.0, (b) (95%) 3 min	Toluol (150 mL)	0°C bis RT 2.25 h bei RT	MeSO ₃ H (3.0 Äquiv.) in MeOH	97.1 : 2.8	2.8%	(95.8%)
12	30 mmol, davon ca. 10% Mandelat (XVIII), 94.0% ee	3.0, (b) (95%) 2 min	Toluol (150 mL)	0°C bis RT 2.5 h bei RT	MeSO ₃ H (3.0 Äquiv.) in MeOH	96.9 : 3.1	6.0%	n.b.
13	150 mmol, 100% (XVII) 95.2% ee 0.50% H ₂ O	3.0, (c) (95%) 2 min	Toluol (750 mL)	0°C bis RT 2 h bei RT	MeSO ₃ H (3.0 Äquiv.) in MeOH	96.5 : 3.4	4.2%	(106.2%) (d) (84.2%) (e)

Tabelle 8								
Nr.	Edukt (XVII)	BH ₃ -Me ₂ S bzw. Alternative; Äquivalente; Zugabezeit	Lösungsmittel (Volumen)	Rührtemperatur und -zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX), (a)	Summe Verunreinigungen, (a)	Ausbeute % isoliertes Reinprodukt (Rohprodukt)
14	30 mmol, 100% (XVII) 95.2% ee 0.50% H ₂ O	3.0, (c) (95%) 1 min	Toluol (150 mL)	+1°C 2.25 h	MeSO ₃ H (3.0 Äquiv.) in MeOH	96.7 : 3.2	5.3%	(97.3%)
15	30 mmol, 100% (XVII) 95.2% ee 0.50% H ₂ O	2.0, (c) (95%) 1 min	Toluol (150 mL)	+1°C 4 h	MeSO ₃ H (2.0 Äquiv.) in MeOH	96.4 : 3.5	11.5%	(97.0%)
16	30 mmol, 100% (XVII) 95.2% ee 0.50% H ₂ O	2.0, (c) (95%) 0.5 - 1 min	Toluol (150 mL)	0°C bis RT 2.25 h bei RT	MeSO ₃ H (2.0 Äquiv.) in MeOH	95.9 : 4.0	8.6%	(96.4%)
17	30 mmol, 100% (XVII) 95.2% ee 0.50% H ₂ O	2.5, (c) (95%) 0.5 - 1 min	Toluol (150 mL)	0°C bis RT 2.5 h bei RT	MeSO ₃ H (2.5 Äquiv.) in MeOH	96.8 : 3.1	3.1%	(98.2%)
18	30 mmol, 100% (XVII) 95.2% ee 0.50% H ₂ O	2.5, (c) (95%) 0.5 - 1 min	Toluol (150 mL)	0°C bis RT 2.5 h bei RT	MeSO ₃ H (2.5 Äquiv.) in MeOH	96.6 : 3.3	4.1%	>65%
19	388 mmol, 100% (XVII) 96.2% ee 0.32% H ₂ O	2.5, (c) (95%) 0.5 - 1 min	Toluol (1270 mL) THF (86 mL)	0°C bis RT	MeSO ₃ H (2.5 Äquiv.) in MeOH bei +20°C	95.8 : 4.1	4.9%	78% (f) >99.8% rein 100% ee

Tabelle 8

Nr.	Edukt (XVII)	BH ₃ -Me ₂ S bzw. Alternative; Äquivalente; Zugabezeit	Lösungs- mittel (Volumen)	Rührtemperatur und -zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX), (a)	Summe Verunrei- nungen, (a)	Ausbeute % isoliertes Reinprodukt (Rohprodukt)
20	50 mmol, 100% (XVII) 92.5% ee 0.43% H ₂ O	2.2, (c) (95%) 0.5 min	Toluol (160 mL)	0°C bis RT 2.25 h bei RT	MeSO ₃ H (2.2 Äquiv.) in MeOH bei +20°C	93.9 : 6.0	4.7%	82.0% (f) 99.7% rein 100% ee 1.5% H ₂ O
21	50 mmol, 100% (XVII) 92.5% ee 0.43% H ₂ O	2.2, (c) (95%) 0.5 min	Toluol (250 mL)	0°C bis RT 2 h bei RT	MeSO ₃ H (2.2 Äquiv.) in MeOH bei +20°C	94.0 : 5.9	6.8%	81.4% (f) 99.4% rein 97.6% ee 2.0% H ₂ O
22	350 mmol, 100% (XVII) 95.6% ee 0.62% H ₂ O	2.2, (c) (94%) 5 min	Toluol (1120 mL)	0°C bis RT 2 h bei RT	MeSO ₃ H (2.2 Äquiv.) in MeOH bei +20°C	93.5 : 6.4	9.2%	81.7% (f) 99.8% rein 100% ee 1.5% H ₂ O
23	50 mmol, 100% (XVII) 95.6% ee, 0.36% H ₂ O inverse Zugabe als Feststoff in 7 min	2.5, (c) (94%) in Toluol vorgelegt	Toluol (160 mL)	0°C bis RT 1 h bei RT	MeSO ₃ H (2.5 Äquiv.) in MeOH bei +20°C	94.1 : 5.8	4.7%	80.3% (f) 99.5% rein 100% ee 3.4% H ₂ O
24	50 mmol, 100% (XVII) 95.6% ee, 0.36% H ₂ O inverse Zugabe als Feststoff in 30 min	2.5, (c) (94%) in Toluol vorgelegt	Toluol (160 mL)	0°C bis RT 1 h bei RT	MeSO ₃ H (2.5 Äquiv.) in MeOH bei +20°C	94.3 : 5.6	4.8%	78.9% (f) 99.4% rein 100% ee 1.2% H ₂ O

Tabelle 8								
Nr.	Edukt (XVII)	BH ₃ -Me ₂ S bzw. Alternative; Äquivalente; Zugabezeit	Lösungs- mittel (Volumen)	Rührtemperatur und -zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX), (a)	Summe Verunrei- nungen, (a)	Ausbeute % isoliertes Reinprodukt (Rohprodukt)
25	150 mmol, 100% (XVII) 95.6% ee, 0.36% H ₂ O inverse Zugabe als Feststoff in 50 min	2.5, (c) (94%) in Toluol vorgelegt	Toluol (480 mL)	0°C bis RT 1 h bei RT	MeSO ₃ H (2.5 Äquiv.) in MeOH bei +20°C	93.9 : 6.0	7.0%	80.1% (f) 99.8% rein 100% ee 3.4% H ₂ O
26	49 mmol, 100% (XVII) 95.6% ee, 0.36% H ₂ O inverse Zugabe als Feststoff in 20 min	2.5, (c) (94%) in Toluol vorgelegt	Toluol (160 mL)	0°C bis RT 1.25 h bei RT	MeSO ₃ H (1.5 Äquiv.) in MeOH bei 20°C bis 40°C	94.4 : 5.5	4.4%	81.4% (f) 99.8% rein 100% ee 3.63% H ₂ O
27	50 mmol, 100% (XVII) 95.6% ee, 0.36% H ₂ O inverse Zugabe als Feststoff in 17 min	2.5, (c) (94%) in Toluol vorgelegt	Toluol (160 mL)	0°C bis RT 1.25 h bei RT	MeSO ₃ H (1.5 Äquiv.) in MeOH bei 20°C bis 40°C	94.2 : 5.8	7.6%	74.5% (f) 99.8% rein 100% ee 3.5% H ₂ O
28	50 mmol, 100% (XVII) 95.6% ee, 0.36% H ₂ O	2.5, (c) (94%) 25 min	Toluol (160 mL)	0°C bis RT 1.25 h bei RT	MeSO ₃ H (1.5 Äquiv.) in MeOH bei 20°C bis 40°C	94.3 : 5.6	6.4%	75.9% (f) 99.9% rein 100% ee 1.2% H ₂ O

Tabelle 8

Nr.	Edukt (XVII)	BH ₃ -Me ₂ S bzw. Alternative; Äquivalente; Zugabezeit	Lösungsmittel (Volumen)	Rührtemperatur und -zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX), (a)	Summe Verunreinigungen, (a)	Ausbeute % isoliertes. Reinprodukt (Rohprodukt)
29	50.39 mmol, 100% (XVII) 95.6% ee, 0.36% H ₂ O	2.5, (c) (94%) 25 min	Toluol (160 mL)	0°C bis RT 1.5 h bei RT	MeSO ₃ H (2.0 Äquiv.) in MeOH bei 20°C bis 40°C	94.3 : 5.6	6.1%	80.3% (f) 99.8% rein 100% ee 3.6% H ₂ O
30	200 mmol, >99% (XVII) 93.4% ee, 0.02% H ₂ O Durchführung im RC1-Kalorimeter	2.5, (c) (94%) 25 min	Toluol (640 mL)	0°C bis RT 1 h bei RT	(g) MeSO ₃ H (2.0 Äquiv.) in MeOH bei 20°C bis 40°C	92.7 : 7.2	18.0%	60.1% (f) 99.1% rein 100% ee 3.6% H ₂ O
31	198.2 mmol, >99% (XVII) 93.4% ee, 0.02% H ₂ O	2.5, (c) (94%) 22 min	Toluol (640 mL)	0°C bis RT 1.25 h bei RT	(h) MeSO ₃ H (2.5 Äquiv.) in MeOH bei 20°C bis 40°C	93.5 : 6.4	11.4%	74.2% (f) 99.2% rein 100% ee 1.3% H ₂ O
32	200.0 mmol, >99.5% (XVII) 90.5% ee	2.5, (c) (94%) 15 min	Toluol (640 ml)	0°C bis RT 2.5 h bei RT	(h) MeSO ₃ H (2.5 Äquiv.) in MeOH bei 15°C bis 22°C	94.1 : 5.9	11.0%	76.8% (f) 99.7% rein 99.4% ee 4.3% H ₂ O
33	150.0 mmol, >99% (XVII) 93.4% ee, 0.02% H ₂ O	2.6, (c) (94%) 15 min	Toluol (400 ml)	1° bis 20°C 4h bei 20°C	(l) MeSO ₃ H (3.2 Äquiv.) in MeOH bei 15°C bis 22°C	94.4 : 5.6	11.6%	83.7% (f) 99.7% rein 100% ee 1.3% H ₂ O

Tabelle 8

Nr.	Edukt (XVII)	BH ₃ -Me ₂ S bzw. Alternative; Äquivalente; Zugabezeit	Lösungs- mittel (Volumen)	Rührtemperatur und -zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX), (a)	Summe Verunrei- nungen, (a)	Ausbeute % isoliertes Reinprodukt (Rohprodukt)
34	15.0 mmol, >99% (XVII) 93.4% ee, 0.02% H ₂ O	Me ₃ SiCl 3.00 NaBH ₄ 3.00	THF (215 ml)	Umsetz. von Me ₃ SiCl mit NaBH ₄ 50° /45 min; Add. (XVII) bei 2°C; innerh 15 min auf 20° erwärmt und 2h bei 20° gerührt	MeSO ₃ H (3.4 Äquiv.) in MeOH	94.1 : 5.9	8.5% unumge- setztes (XVII) und Retro- Mannich-Prod., 5.4% dia-(XIX); Summe 14.9% Verunreinig.	74.8% (f) 99.6% rein 100% ee
35	150.0 mmol, >99% (XVII) 93.4% ee, 0.02% H ₂ O	2.6, (c) (94%), 0.1 Äquiv. (XIX)	Toluol (400 ml)	Umsetz. von BMS mit kat. (XIX) in Tol. (40 ml) bei 0-20°C / 1h. Zugabe v. Susp. (XVII) in Tol. (360ml) bei 2°C/15 min. 3h bei 20° gerührt	MeSO ₃ H (3.2 Äquiv.) in MeOH	94.3 : 5.7	2.4%	75.9% 99.5% rein 100% ee 3.1% H ₂ O
36	75.0 mmol, >99% (XVII) 93.4% ee, 0.02% H ₂ O	2.6, (c) (94%) 0.1 Äquiv. (XIX)	THF (180 ml) Toluol (20 ml)	Umsetz. von BMS mit kat. (XIX) in Tol. (20 ml) bei 20°C/1h. Zugabe von THF (180 ml). Bei 45° Zugabe v. (XVII) in 30 min, dann bei 45°C 12.h gerührt	MeSO ₃ H (3.2 Äquiv.) in MeOH	94.3 : 5.7	11.8%	67.7% 99.2% rein 99.3% ee 3.9% H ₂ O

Anmerkungen:

- (a) Bei Rkt. Nr. 5-36: HPLC-Analyse des ausreagierten Reaktionsgemischs nach saurer Solvolyse des intermediären Oxazaborinans. Bei Rkt. Nr. 1-4: HPLC-Analyse des Hydroborierungs-Gemischs.
- (b) Die eingesetzte Menge Boran-Komplex wurde volumetrisch bestimmt (Zugabe per graduierter Spritze).
- (c) Die eingesetzte Menge Boran-Komplex wurde per Einwaage bestimmt.
- (d) Ausbeute nach Ausfällung aus 2 N NaOH, Filtration und Trocknung.
- (e) Ausbeute nach einer erneuten Waschung in E-Wasser, Filtration und Trocknung.
- (f) Nach Ausfällung in 2 N NaOH wurde (XIX) direkt bei 45-50°C in *n*-Butanol gelöst und mit 2.2 Äquiv. 30%-iger Salzsäure sein Dihydrochlorid gefällt.
- (g) Die Extraktion von (XIX) mit 2 N HCl wurde durch eine zusätzliche Zugabe von 1.4 Äquiv. MeSO₃H und Extraktion mit Wasser ersetzt.
- (h) Die Extraktion von (XIX) mit 2 N HCl wurde durch eine zusätzliche Zugabe von 0.7 Äquiv. MeSO₃H und Extraktion mit Wasser ersetzt.
- (i) Aufgrund der sofortigen Verwendung von 3.2 Äquiv. anstatt 2.5 Äquiv. MeSO₃H erübrigte sich die Zugabe von 2 N HCl bzw. zusätzlicher MeSO₃H zur Extraktion von (XIX) aus der Toluol- in die Wasserphase.

Die Resultate zeigen, daß sich gemäß dieser Methode die Carbonylgruppe mit hoher Stereoselektivität (bis >97: <3 ; siehe Nr. 9 und 11) reduzieren läßt und die Retro-Mannich-Reaktion des Edukts (I) unter den Reaktionsbedingungen weitestgehend zurückgedrängt ist, so daß die im Edukt bereits enthaltene stereochemische

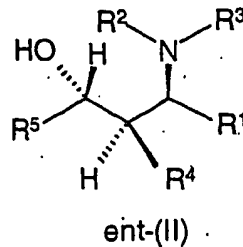
5 Information praktisch vollständig erhalten bleibt.

Eine ansich bekannte Aufarbeitungsmethode für Reduktionen mit Boran- oder Borhydrid-Reagenzien ist beispielsweise die solvolytische Spaltung und/oder eine Kristallisation.

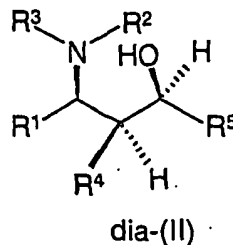
10

Die solvolytische Spaltung des bei der Reduktion von (I) primär gebildeten Oxazaborinans (C) zum 1,3-Aminoalkohol (II), sowie dessen Isolierung aus dem Reaktionsgemisch führt zu einer größtmöglichen Entfernung von Stereoisomeren: dem Enantiomer ent-(II),

15

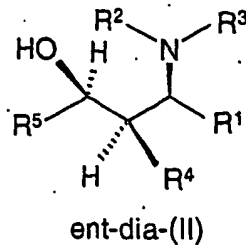


dem Diastereomer dia-(II)



20

sowie dem Enantiomer des Diastereomers ent-dia-(II)



Optional kann in der Aufarbeitung der Reaktionslösung des Produktes der Formel (II) eine in hohen Ausbeuten verlaufende Kristallisation durchgeführt werden, die die in der

5 rohen Reaktionslösung in geringen Mengen enthaltenen Stereoisomeren von (II) vollständig entfernt. Auf diese Weise gelang es, 1,3-Aminoalkohole der Formel (II) in sehr hoher Reinheit (>99.5% chem. Reinheit, ~100% de, >99% ee) in 2-3 Stufen aus meistens kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffen herzustellen, wobei hohe Gesamtausbeuten, teilweise von über 70% der Theorie, erzielt wurden.

10

Die solvolytische Spaltung kann mit einer Reihe unterschiedlicher Prozeduren erreicht werden:

- a) Bevorzugt wird die Spaltung mit 1 – 4 Äquivalenten einer starken Säure, besonders bevorzugt Methansulfonsäure oder Schwefelsäure, in einem Überschuß eines
- 15 niedrig-molekularen Alkohols, besonders bevorzugt Methanol, bei 0 – 60°C, besonders bevorzugt bei 15 – 40°C, durchgeführt (Tabelle 8, Nr. 6 – 36). Unter diesen Bedingungen geht das Bor von (C) in einen flüchtigen Borsäuretrialkylester, im besonders bevorzugten Fall in den leichtflüchtigen Borsäuretrimethylester B(OCH₃)₃ über, der mit Methanol ein Azeotrop MeOH · B(OMe)₃ vom Siedepunkt
- 20 59°C bildet, das ca. 70% B(OMe)₃ im azeotropen Gemisch enthält (M. Couturier et al, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 2285). Insbesondere wenn die Boran-Reduktion in besonders bevorzugten Lösungsmitteln wie Toluol oder Cumol durchgeführt wurde, kann man nach vollständiger Solvolyse durch Anlegen von Vakuum das Borsäureester-Solvat und überschüssiges Methanol leicht quantitativ abdestillieren.
- 25 Der 1,3-Aminoalkohol der allgemeinen Formel (II) liegt in protonierter Form vor und hat darum in der Regel eine gute Wasserlöslichkeit. Setzt man dem toluolischen bzw. cumolischen Destillationsrückstand darum Wasser zu, so wird das Salz von (II) in den meisten Fällen praktisch quantitativ in die wäßrige Phase extrahiert. Mit

- der toluolischen bzw. cumolischen Phase entfernt man die meisten Reaktionsnebenprodukte, z.B. Retro-Mannich-Produkte und deren Reduktionsprodukte. Stellt man die produkthaltige, saure wäßrige Lösung dann stark basisch, z.B. mit wäßriger Natronlauge, fällt der freie 1,3-Aminoalkohol (II) aus und kann leicht isoliert werden. Besonders bevorzugt ist aber, (II) durch eine Kristallisation eines seiner Salze zu isolieren, bei der die im Rohprodukt in geringen Mengen enthaltenen Stereoisomeren in der Mutterlauge verbleiben. Das optimale Anion und Lösungsmittel für eine derartige Kristallisation hängen von der Natur der Substituenten R^1 bis R^5 in (II) ab und müssen deshalb für jeden 1,3-Aminoalkohol der Formel (II) unabhängig ermittelt werden. Für R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl erwies sich z.B. die Kristallisation des Dihydrochlorids von (II) aus 1-Butanol als optimal. Man erhielt das Dihydrochlorid mit 99.3 – 100% ee und einer chemischen Reinheit von 99.1 – 99.9% in einer Ausbeute von 74 – 84 % der Theorie bezogen auf eingesetzte Mannich-Base (I) (Tabelle 7, Nr. 19-29, 31-35). Diese Kristallisation kann selbst eine untypisch niedrige Enantiomerenreinheit der eingesetzten Mannich-Base (I) kompensieren. Im Versuch gemäß Tab. 7, Nr. 32 wurde (I) von nur 90,5 % ee eingesetzt. Trotzdem wurde (II)-Dihydrochlorid in 76.8 % Ausbeute mit 99.4 % ee und 99.7 % chemischer Reinheit isoliert.
- b) Alternativ kann die Solvolyse von (C) auch mit einem Überschuß einer starken wäßrigen Säure, bevorzugt 2-normaler bis konzentrierter Salzsäure oder wäßriger Methansulfonsäure bei 0 – 100°C, bevorzugt bei 0 – 40°C nach vorherigem Abdestillieren des organischen Lösungsmittels der Boran-Reduktion, durchgeführt werden. Diese Aufarbeitung kam in Tabelle 9 (Nr. 4-7, 9-14 und 16-18) und in Tabelle 10 (Nr. 5-8) zur Anwendung. Unter diesen Bedingungen wandelt sich das Bor von (C) in Borsäure $B(OH)_3$ um, die im sauren wäßrigen Reaktionsgemisch, insbesondere bei Kühlung auf 0-10°C nur wenig löslich ist, weitestgehend auskristallisiert und deshalb leicht entfernt werden kann. Der 1,3-Aminoalkohol liegt hingegen protoniert vor und ist deshalb in der Regel gut wasserlöslich. Stellt man die produkthaltige, saure wäßrige Lösung nach dem Entfernen der Borsäure stark basisch, z.B. mit wäßriger Natronlauge, fällt der freie 1,3-Aminoalkohol (II) aus und kann leicht isoliert werden. Entsprechende typische Prozeduren sind in Beispielen

- 23 (entsprechend Tab.9, Nr. 18) und 24 (entsprechend Tab.10, Nr. 5) beschrieben. Bevorzugt ist aber, wie bei a), (II) durch eine Kristallisation eines seiner Salze zu isolieren. Man erreicht dies, indem man das Basischstellen der sauren, wäßrigen produkthaltigen Lösung in Gegenwart eines geeigneten organischen, mit Wasser nicht mischbaren, Lösungsmittels, z.B. n-Butanol, durchführt. Der freie 1,3-Aminoalkohol (II) wird dabei praktisch quantitativ in diese organische Phase extrahiert, die man anschließend erwärmt und durch Zugabe einer geeigneten wäßrigen Säure, z.B. konzentrierter Salzsäure, ein Salz von (II) bildet, das beim langsamen Abkühlen der butanolischen Lösung auskristallisiert.
- 5
- 10 c) Eine weitere alternative Solvolysemethode für (C) ist die Zugabe eines Überschusses der Lösung eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids, gefolgt vom Erwärmen auf 30 – 100°C, bevorzugt auf 50 – 70°C. Der freie 1,3-Aminoalkohol (II) kann dann mit einem inerten organischen Lösungsmittel extrahiert werden, während das entstandene Alkali- oder Erdalkali-Borat in der wäßrigen Phase
- 15 verbleibt. Eine entsprechende typische Prozedur ist in Beispiel 25 (entsprechend Tabelle 10, Nr. 3) beschrieben.
- d) Eine weitere alternative Solvolysemethode für (C) ist der Zusatz eines organischen Komplexbildners (z.B. Diethylentriamin), der mit dem Bor einen starken Chelatkomplex bildet. Diese Methode wird bevorzugt in folgender Form angewandt:
- 20 Im Solvolysereaktor wird unter Inertgasatmosphäre Methanol bei 20-60°C, bevorzugt bei 40-50°C, vorgelegt. Das 20-60°C, bevorzugt 40-50°C warme, bevorzugt toluolische, Reduktionsgemisch (im Wesentlichen (C) und überschüssiges Boran enthaltend) wird langsam in das vorgelegte Methanol eindosiert. Nach beendeter Dosierung wird der Komplexbildner, z.B.
- 25 Diethylentriamin, eindosiert und das Solvolyssegemisch gerührt, bis die Solvolyse von (C) unter Bildung von (II) quantitativ ist. Anschließend läßt man zu dem Reaktionsgemisch, bevorzugt bei 60-70°C, Wasser zulaufen. Die organische (toluolische) Phase wird dann von der wäßrigen Phase getrennt und, bevorzugt bei 60-70°C, mit Wasser gewaschen. Das Bor-Amin-Chelat und überschüssiges
- 30 Methanol werden mit der Wasserphase entfernt. Aus der toluolischen Phase kann man den Aminoalkohol der Formel (II) nach bekannten Verfahren isolieren. Vorteilhaft kann dabei, in Abhängigkeit von der spezifischen Natur der

Substituenten R^1 bis R^5 sowohl die direkte Kristallisation durch langsames Abkühlen der warmen, konzentrierten toluolischen Lösung sein. Es kann aber auch die Überführung von (II), wie unter a) beschrieben, in ein anderes polareres Lösungsmittel, z.B. n-Butanol, gefolgt von der Kristallisation eines geeigneten Salzes von (II), z.B. eines Hydrochlorids, vorteilhaft sein.

5 e) Eine weitere alternative Spaltungsmethode für (C) unter Bildung des 1,3-Aminoalkohols (II) ist die solvolytische Spaltung bei Zusatz von Wasserstoffperoxid-Lösung. Diese Methode ist nur für solche Produkte (II) vorteilhaft, die von Wasserstoffperoxid nicht leicht oxidiert werden. Da außerdem
10 die Reaktion von Boranen und einigen Oxazaborinanen der Formel (II) mit Wasserstoffperoxid extrem exotherm sein kann, sind die Aufarbeitungsmethoden a) und d) häufig gegenüber e) bevorzugt.

Verfahrensschritt 4 wird mit den gleichen Reduktionsmitteln und unter den gleichen
15 Reaktionsbedingungen (Mol-Äquivalente Reduktionsmittel, verwendbare Lösungsmittel, Reaktionstemperatur und -dauer, Zugabemodus) und Aufarbeitungsmethoden durchgeführt, die zuvor für Verfahrensschritt 3 beschrieben wurden.

20 Für Verfahrensschritt 4 gelten folgende Besonderheiten:

- Mannich-Salze der Formel (III) sind in aller Regel deutlich polarer als die freien Mannich-Basen der Formel (I). Die Löslichkeit der Mannich-Salze (III) in unpolaren Lösungsmitteln (Toluol oder unpolarer) ist darum in den meisten Fällen nicht mehr ausreichend für eine sinnvolle Reaktionsgeschwindigkeit mit
25 dem Reduktionsmittel. Bevorzugte Lösungsmittel für die Reduktion der Mannich-Salze (III) sind darum polarere Lösungsmittel, in denen (III) besser löslich ist, besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran.
- Bei besonders bevorzugten Gegenionen Y^{*} in den Mannich-Salzen (III) handelt es sich um chirale Carboxylate oder Dicarboxylate. Diese Gegenionen Y^{*} sind
30 in der Regel nicht völlig inert gegenüber Boranen, Boran-Komplexen oder aktivierten Borhydriden und werden von den eingesetzten Reduktionsmitteln

selbst langsam reduziert. Diesem Verbrauch muß durch eine entsprechende Anhebung der Äquivalente Reduktionsmittel Rechnung getragen werden.

- Wie für Verfahrensschritt 3 beschrieben entsteht als Reduktionsprimärprodukt ein
- 5 Oxazaborinan (C), das anschliessend gemäß einer der oben beschriebenen Solvolyse- / Aufarbeitungs-Prozeduren zum gewünschten 1,3-Aminoalkohol der Formel (II) umgewandelt wird.

- In Tabellë 9 sind beispielhaft die Ergebnisse von diastereoselektiven Carbonyl-
- 10 Reduktionen des (S)-(+)-Mandelat-Salzes (XVIII) (Verbindung der Formel (III), wobei $R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl und $R^5 = Ph$ sind) zum 1,3-Aminoalkohol (XIX) zusammengestellt:

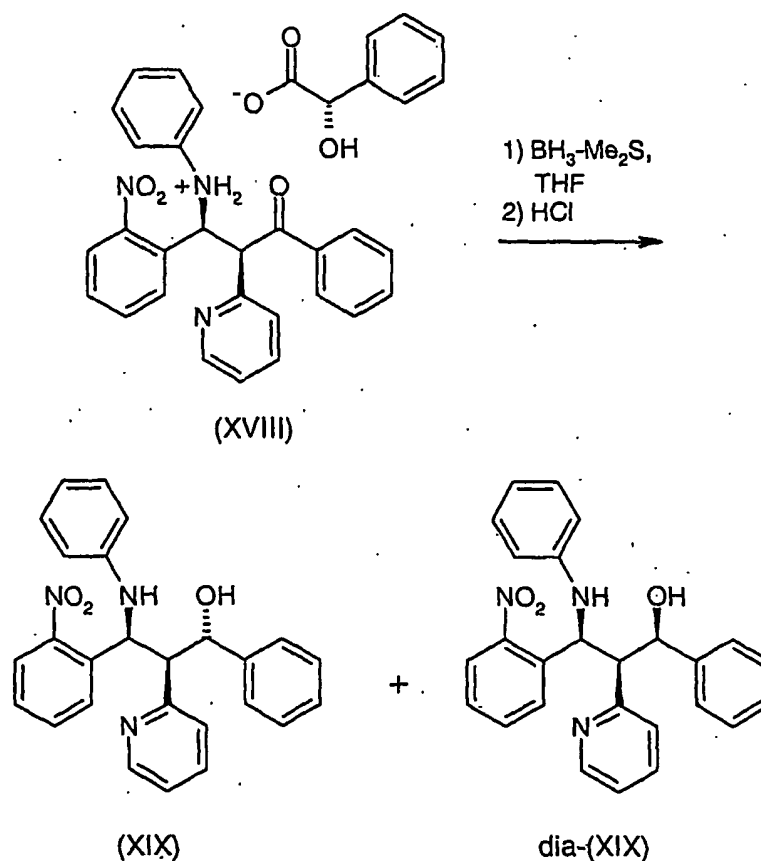


Tabelle 9:

Nr.	Edukt mmol optische Reinh.	BH ₃ -Me ₂ S (Äquiv.) Zugabezeit	Lösungsm.	Rührtem- peratur und -zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia-(XIX) (HPLC v. Rkts.gemisch)	Summe der Verunreinigungen (HPLC v. Rkts.gemisch) Unsaubere Reaktion, Viel nicht umgesetzt- tes Edukt	Ausbeute % der Theorie (Isoliertes Rohprod.) Isoliertes Reinprod. Ansatz verworfen
1	2 mmol 95.1% ee	5.0 (a) 5 min	Toluol (20 mL)	+1°C 4 h	2 N HCl (40 Äquiv.)			
2	2 mmol 95.1% ee	4.0 (a) 15 min	THF (20 mL)	+1°C 1.25 h	2 N HCl (40 Äquiv.)	95.4 : 4.5	2.9%	n.b.
3	2 mmol 95.1% ee	4.0 (a) 5 min	THF (20 mL)	0°C bis RT 1 h bei RT	2 N HCl (40 Äquiv.)	95.8 : 4.1	1.9%	n.b.
4	2 mmol 95.1% ee	5.0 (a) 0.5 min	THF (20 mL)	0°C bis RT 0.5 h bei RT	konz. HCl (10 mL)	96.7 : 3.2	2.7%	(> 100%)
5	15.4 mmol 95.1% ee	5.0 (a) 30 min	THF (90 mL)	+1°C 1 h	halbkonz. HCl (60 mL)	93.7 : 6.2	11.3%	(> 100%)
6	15.7 mmol 96.5% ee	5.0 (a) 10 min	THF (95 mL)	0°C bis RT 3.5 h bei RT	halbkonz. HCl (60 mL)	95.8 : 4.1	4.4%	(> 100%)
7	13.9 mmol 96.5% ee	3.0 (a) 10 min bei RT (exothermtl)	THF (85 mL)	RT 2.5 h	verd. HCl (70 mL)	95 : 5	>20% Zersetzungs- produkte des Edukts!	Ansatz verworfen
8	13.9 mmol 96.5% ee	3.0 (a) 15 min	THF (85 mL)	0°C bis RT 1.25 h bei RT	MeSO ₃ H (3.0 Äquiv.) in MeOH	95.5 : 4.4	2.6%	(79.8%)

Tabelle 9:								
Nr.	Edukt. mmol optische Reinh.	BH ₃ -Me ₂ S (Äquiv.) Zugabezeit	Lösungsm.	Rührtem- peratur und -zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia-(XIX) (HPLC v. Rkts.gemisch)	Summe der Verunreinigungen (HPLC v. Rkts.gemisch)	Ausbeute % der Theorie (isoliertes Rohprod.) (isoliertes Reinprod.)
9	13.9 mmol 96.5% ee	3.0 (a) 10 min	THF (85 mL)	0°C bis RT 1.75 h bei RT	30%-ige HCl (50 mL)	95.5 : 4.3	5.6%	83.2% (4% dia-(XIX) und 5% Nebenprodukt)
10	13.9 mmol 96.5% ee	3.0 (a) 10 min	THF (85 mL)	0°C bis RT 2.5 h bei RT	30%-ige HCl (50 mL)	95.6 : 4.4	5.1%	(97%)
11	13.9 mmol 96.5% ee	3.0 (a) 7 min	THF (85 mL)	0°C bis RT 2 h bei RT	2 N HCl (63 mL)	96 : 4	4.1%	n.b. klebriger Feststoff
12	24 mmol 96.5% ee	4.0 (a) 10 min	THF (60 mL)	0°C bis RT 3 h bei RT	halbkonz. HCl (22.5 mL)	96.1 : 3.9	3.8%	(100%)
13	24 mmol 96.5% ee	4.0 (a) 10 min	THF (60 mL)	0°C bis RT 2 h bei RT	konz. HCl (30 mL)	96.4 : 3.6	3.1%	(100.8%)
14	74.8 mmol 96.5% ee	4.0 (a) 10 min	THF (750 mL)	0°C bis RT 2 h bei RT	konz. HCl (375 mL)	96.1 : 3.9	6.0%	(> 100%)
15	11 mmol 96.5% ee	4.0 (a) 10 min	THF (85 mL)	0°C bis RT 2 h bei RT	MeSO ₃ H (4.0 Äquiv.) in MeOH	96.5 : 3.5	4.1%	(> 100%)
16	15 mmol 96.5% ee	3.0 (a) 10 min	THF (85 mL)	0°C bis RT 1.5 h bei RT	konz. HCl (55 mL)	96.2 : 3.8	3.8%	n.b. klebriger Feststoff
17	11 mmol 96.5% ee	4.0 (a) 10 min	THF (85 mL)	0°C bis RT 1.5 h bei RT	konz. HCl (50 mL)	96.3 : 3.7	4.7%	(> 100%)
18	52 mmol 96.5% ee	3.0 (a) 10 min	THF (400 mL)	0°C bis RT 1.5 h bei RT	konz. HCl (200 mL), Aufschlamm- ung in (i-Pr.)O	96.8 : 3.2	3.5%	(93.4) ; 78.7% (b) (3.1% dia-(XIX) 1.8% Nebenpro- dukte enthaltend)

Anmerkungen:

- (a) Die eingesetzte Menge Boran-Dimethylsulfid-Komplex wurde aus dem eingesetzten Volumen des Reagenzes berechnet.
- (b) Isoliertes Produkt der Formel (XIX) nach Aufschlammung in Diisopropylether.

- Quantitative Umsätze der Mannich-Base – Komponente des Salzes (XVIII) wurden bis herab zu 3.0 Äquivalenten Reduktionsmittel erzielt (Tabelle 9, Nr. 8-11, 16 und 18). Während in Toluol kaum Umsatz zu (XIX) erzielt wurde (Tabelle 9, Nr. 1), erfolgte in THF weitgehender bis vollständiger Umsatz (Tab. 9, Nr. 2-18). Bei der Carbonyl-
- 5 Reduktion wurden Diastereoselektiven (Verhältnis (XIX) / dia-(XIX)) bis 96.8 : 3.2 erzielt (Tabelle 9, Nr. 4 und 18). Die isolierten Ausbeuten an (XIX) betrugen 78-83% der Theorie, wobei diese Produkte 3-4% des Diastereomeren dia-(XIX) und knapp 2% des Enantiomeren von (XIX) enthielten (Tabelle 9, Nr. 9 und 18), da hier kein Kristallisationsschritt des Dihydrochlorids von (XIX) analog Verfahrensschritt 3,
- 10 Abschnitt a) erfolgte. Inklusiv der Kristallisation des Dihydrochlorids erhielt man den enantiomeren- und diastereomerenreinen Aminoalkohol (XIX) (>99% ee, >99% de, >99% chem. Reinheit) mit einer Ausbeute von 70-75% der Theorie bezogen auf eingesetztes Mandelats (XVIII).
- 15 In Tabelle 10 sind beispielhaft die Ergebnisse von diastereoselektiven Carbonyl-Reduktionen des (+)-Dipivaloyl-weinsäure-Salzes (XII) (Verbindung der allgemeinen Formel (III), wobei $R^1 = o\text{-Nitrophenyl}$, $R^2 = 2\text{-Pyridyl}$, $R^3 = H$, $R^4 = 2\text{-Pyridyl}$, $R^5 = Ph$, $HY^* = (+)\text{-Dipivaloyl-weinsäure}$) zum 1,3-Aminoalkohol (XIX) zusammengestellt:

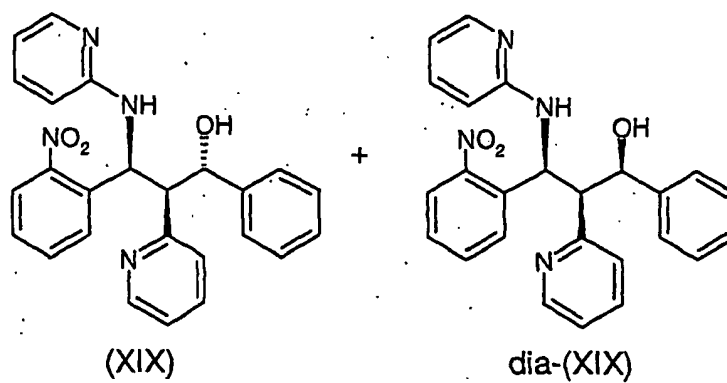
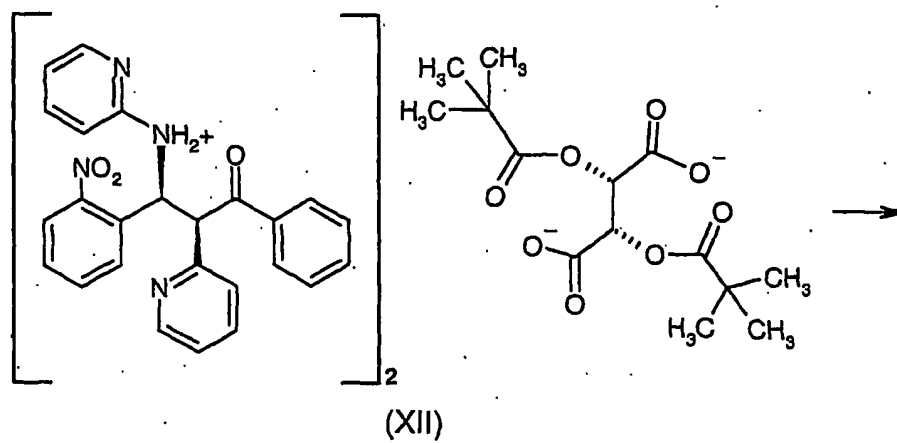


Tabelle 10									
Nr.	Edukt (XII); darin enthaltene mmol freie Mannich- Base; optische Reinheit	Reduktions- mittel; Reagenzien; (Mol-Äquiv bez. auf freie Mannich- Base)	Lösungs- mittel	Temperatur, Zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX) (HPLC); (Reaktions- gemisch) isoliertes Produkt	HPLC bzw. HPLC/MS (Reaktions- gemisch) isoliertes Produkt	Auswaage (Gehalt laut HPLC-Assay bezogen auf Standard)	Ausbeute % der Theorie. Assay- korrigiert
1	15.0 g (XII) 21.58 mmol freie Mannich- Base 74.0 % ee	NaBH ₄ (4.0 Äquiv)	200 ml Butanol / Wasser 82 : 18 (v/v)	30-35 °C 20 h	50 ml Aceton; Ansatz verworfen		[<5% (XIX); hauptsächl. Nebenprodukt mit Masse 350]		
2	5.0 g (XII) 7.92 mmol freie Mannich- Base 74.0 % ee	NaBH ₄ (3.0 Äquiv) BzEt ₃ N ⁺ Cl ⁻ (0.1 Äquiv)	25 ml Ethanol	Raumtemp. 3 h	4.5 ml Aceton	(65 / 35) 58 / 42	53% (XIX), 38% dia-(XIX), 5% Nebenprod. mit Masse 436 und 3% mit Masse 426	1.48 g (44.0 %)	
3	10.0 g (XII) 16.08 mmol freie Mannich- Base 95.1 % ee	BH ₃ -Me ₂ S (5 Äquiv)	100 ml THF	Zugabe: 3°C / 15 min Reaktion: 0°C nach RT / 30 min	20%ige wäßr. KOH, dann 60°C / 20 h	97.6 / 2.4	93.0 % (XIX) (95.2% ee), 1.5% dia-(XIX), 5.5 % Oxazaborinan (C)	7.05 g (77.2 %)	79.3 %

Tabelle 10

Nr.	Edukt (XII); darin enthaltene mmol freie Mannich- Base; optische Reinheit	Reduktions- mittel; Reagenzien; (Mol-Äquiv bez. auf freie Mannich- Base)	Lösungs- mittel	Temperatur, Zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX) (HPLC); (Reaktions- gemisch) isoliertes Produkt	HPLC bzw. HPLC/MS (Reaktions- gemisch) isoliertes Produkt	Auswaage (Gehalt laut HPLC-Assay bezogen auf Standard)	Ausbeute % der Theorie Assay- korrigiert
4	5.0 g (XII) 8.0 mmol freie Mannich- Base 95.1 % ee	BH ₃ -Me ₂ S (5 Äquiv)	50 ml MtBE	Zugabe : 0-5°C ; 5 Min Reaktion : RT ; 2.5 h	keine Reaktion Ansatz verworfen				
5	10.0 g (XII) 16.08 mmol freie Mannich- Base 95.1 % ee	BH ₃ -Me ₂ S (5 Äquiv)	100 ml THF	Zugabe : 0-5°C ; 15 Min Reaktion : 0°C nach RT / 20 Min	45 ml H ₂ O und 10 ml HCl (37%ig), dann 60°C / 15 min; mit 30 ml NaOH (33%ig) auf pH 13, CH ₂ Cl ₂ - Extr., eingeengt	97.8 / 2.2	94.8 % (XIX) (96.8% ee)	8.11 g (75.1 %)	88.8 %
6	15.0 g (XII) 24.12 mmol freie Mannich- Base 95.1 % ee	BH ₃ -Me ₂ S (5 Äquiv)	150 ml THF	Zugabe : 0-5°C ; 15 Min Reaktion : 0°C auf RT / 20 Min	50 ml H ₂ O und 15 ml HCl (37%ig), dann 60°C / 15 min; mit 35 ml NaOH (33%ig) auf pH 13-14; CH ₂ Cl ₂ -Extr., eingeengt	97.5 / 2.5	96.2 % (XIX) (96.6% ee)	10.43 g (82.9 %)	84.0 %

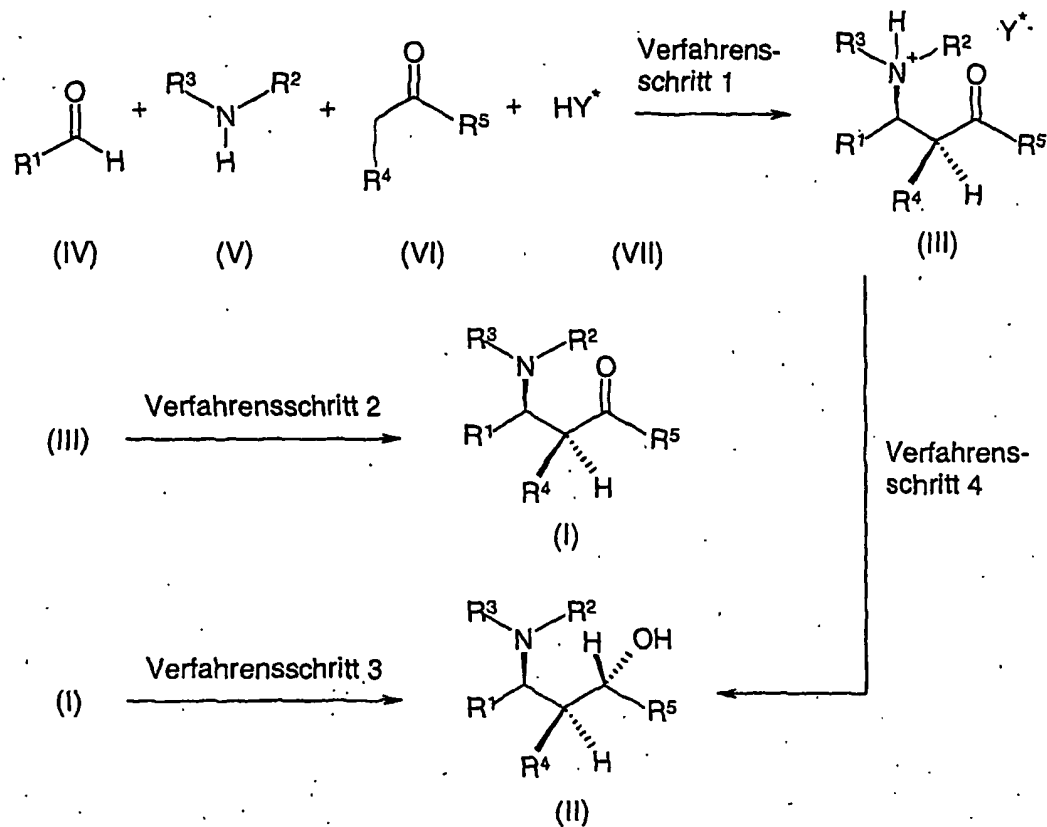
Tabelle 10									
Nr.	Edukt (XII); darin enthaltene mmol freie Mannich- Base; optische Reinheit	Reduktions- mittel; Reagenzien; (Mol-Äquiv bez. auf freie Mannich- Base)	Lösungs- mittel	Temperatur, Zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX) (HPLC); (Reaktions- gemisch) isoliertes Produkt	HPLC bzw. HPLC/MS (Reaktions- gemisch) isoliertes Produkt	Auswaage (Gehalt laut HPLC-Assay bezogen auf Standard)	Ausbeute % der Theorie Assay- korrigiert
7	15.0 g (XII) 25.29 mmol freie Mannich- Base 92.5 % ee	BH ₃ -Me ₂ S (4 Äquiv)	150 ml THF	Zugabe : 0-5°C ; 15 Min Reaktion : 0°C auf RT / 20 Min	50 ml H ₂ O und 15 ml HCl (37%ig), dann 60°C / 30 min; 15 g Oxone bei RT zugeben und 30 min RT; mit 35 ml NaOH (33%ig) auf pH 13-14; CH ₂ Cl ₂ - Extr., eingeengt	>97.2 / <2.8	92.1 % (XIX) (93.1% ee)	12.18 g (77.4 %)	87.3 %
8	4.4 g (XII) 7.43 mmol freie Mannich- Base 92.5 % ee	BH ₃ -Me ₂ S (3.18 Äquiv)	44 ml THF	Zugabe: 0-5°C ; 5 Min Reaktion: 0°C auf RT / 1.5 h	15 ml H ₂ O und 4 ml HCl (37%ig), dann 40°C / 3h, mit 5 ml NaOH (30%ig) auf pH 11; CH ₂ Cl ₂ - Extraktion, eingeengt; mit 50 ml iPr ₂ O bei 0°C kristallisiert; HV	97.8 / 2.2	92.8 % (XIX) (91.8% ee), 2.1% dia-(XIX), 1.6% Oxazaborinan (C), 3.5% Nebenprodukte	2.9 g	(89.8 %)

Tabelle 10

Nr.	Edukt (XII); darin enthaltene mmol freie Mannich- Base; optische Reinheit	Reduktions- mittel; Reagenzien; (Mol-Äquiv bez. auf freie Mannich- Base)	Lösungs- mittel	Temperatur, Zeit	Aufarbeitung	Verhältnis (XIX) / dia- (XIX) (HPLC); (Reaktions- gemisch) isoliertes Produkt	HPLC bzw. HPLC/MS (Reaktions- gemisch) isoliertes Produkt	Auswaage (Gehalt laut- HPLC-Assay bezogen auf Standard)	Ausbeute % der Theorie: Assay- korrigiert
9	15.3 g (XII) 25.3 mmol freie Mannich- Base 93.2 % ee	BH ₃ -Me ₂ S (2.5 Äquiv)	125 ml THF	Zugabe: 0-5°C ; 5 Min Reaktion: 0°C auf 25°C / 2 h	Bei 5°C 20.9 g MeOH gefolgt von 4.92 g MeSO ₃ H, 35°C / 6h; THF/ MeOH im Vakuum abdestilliert; plus 75 ml H ₂ O und 10 ml 25% NH ₄ OH, 1h 25°C ; Feststoff abgesaugt; digeriert in 66 ml iPr ₂ O, abgesaugt; HV- getrocknet	(98.1 / 1.9) 99.2 / 0.8	99.2% (XIX) (95.2% ee), 0.8% dia-(XIX)	9.46 g (97.9%)	86.2%

- Mit Natriumborhydrid in Butanol / Wasser entstand nur wenig gewünschtes Produkt (XIX) (Tabelle 10, Nr. 1). Mit Natriumborhydrid in Ethanol in Gegenwart katalytischer Mengen eines quaternären Ammoniumsalzes war der Umsatz zwar besser, aber die Diastereoselektivität nur sehr gering (Tabelle 10, Nr. 2). Mit dem Reduktionsmittel
- 5 Boran-Dimethylsulfid-Komplex wurden in THF hervorragende Umsätze und Diastereoselektivitäten erzielt (Tab. 9, Nr. 5-9), während in Methyl-tert.-butylether keine Reaktion erfolgte (Tab. 9, Nr. 4). Das Verhältnis von (XIX) zu dia-(XIX) (Diastereoselektivität der Carbonylreduktion) reichte im rohen Reaktionsgemisch, nach Solvolyse des intermediären (C), bis zu 98 : 2 (Tabelle 10, Nr. 9). In den isolierten
- 10 Produkten (XIX) (84-89% der Theorie Ausbeute bezogen auf eingesetztes Salz (XII)) betrug das Diastereomerenverhältnis bis zu 99.2 : 0.8 und die Enantiomerenreinheit 95.2% ee, obwohl die eingesetzte Charge Mannich-Salz (XII) eine für die Vierkomponenten-Kupplung mäßige optische Reinheit von nur 93.2% ee hatte und obwohl die Aufarbeitungsprozedur keinen Kristallisationsschritt des Dihydrochlorids
- 15 von (XIX) aus Butanol enthielt (Tabelle 10, Nr. 9). Bezüglich der chemischen Reinheit waren per HPLC mit Ausnahme von dia-(XIX) keine UV-aktiven Verunreinigungen nachweisbar und der Gehalt des isolierten Produkts an (XIX) betrug gemäß einem HPLC-Assay (bezogen auf einen gereinigten Referenzstandard von (XIX)) 97.9%.
- 20 Gemäß der vorliegenden Erfindung lassen sich Verbindungen der Formeln (I) (II) und (III) ausgehend von achiralen, kommerziell erhältlichen, preiswerten oder sehr einfach herstellbaren Edukten (IV), (V), (VI) auf sehr kurzem Wege unter Anwendung preiswerter, gut verfügbarer Hilfsstoffe (VII) und milder, technisch leicht realisierbarer Reaktionsbedingungen in hohen Ausbeuten mit hoher Stereoselektivität herstellen.
- 25 Das in der vorliegenden Erfindung beschriebene Verfahren ist darum besonders zur industriellen Produktion von optisch aktiven Verbindungen der Formeln (I) und (II) geeignet.

Das folgende Schema beschreibt das erfindungsgemäße Verfahren im Überblick.



Die vorgenannten Tabellen und beispielhaften Reaktionen enthalten insgesamt 162 Beispiele, die die große Bandbreite möglicher Variationen von Reaktionsparametern innerhalb des erfindungsgemäßen Verfahrens veranschaulichen. Von diesen 162 tabellarisch erfaßten Beispielen wurden die besonders repräsentativen Prozeduren detailliert beschrieben. Bei diesen Prozeduren handelt es sich um bevorzugte Durchführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens. Sie sind jedoch in keiner Weise limitierend für den Erfindungsgegenstand.

In den folgenden Beispielen sind Methoden, Arbeitsweisen und Prozeduren beschrieben, deren Kenntnis notwendig ist, um den Erfindungsgegenstand problemlos reproduzieren oder verifizieren zu können, und sollen die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte erläutern, ohne limitierend für den Erfindungsgegenstand zu sein.

Beispiel 1:

Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Mannich-Basen der allgemeinen Formel (I) oder von Mannich-Salzen der allgemeinen Formel (III), wobei $R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = \text{Phenyl}$, und $HY' = (S)$ -(+)-Mandelsäure ist, per Derivatisierung mit (-)-Camphanoylchlorid.

- In einem 10ml Meßkolben werden 10 mg der im Titel genannten Mannich-Base (I) bzw. seines Salzes (III) eingewogen und mit 200 mg (-)-Camphansäurechlorid versetzt. Dazu gibt man 1 ml Triethylamin und füllt mit ca. 9 ml Acetonitril (HPLC-grade) auf exakt 10 ml auf. Das Gemisch wird im Ultraschallbad innerhalb 30 Sekunden gelöst. Von der zunächst hellgelben Lösung werden 1 ml in ein HPLC-Vial überführt und nach 10 Min. Vorlaufzeit werden davon 8.0 μ l auf eine HPLC-Säule von Machery-Nagel CC 250mm x 4mm Nucleosil 100-5 C18 / 5 μ m HD injiziert. Die Elution erfolgt bei einem Fluß von 1.00 ml/min mit einem linearen Gradienten, der aus den beiden folgenden Laufmitteln zusammengesetzt ist:

Laufmittel 1: Wasser / Acetonitril / Trifluoressigsäure = 900 / 100 / 1.00

Laufmittel 2: Wasser / Acetonitril / Trifluoressigsäure = 100 / 900 / 0.75

bei dem folgenden Gradientenverlauf:

20

Zeit (in Min)	0	2	22	26	27
Laufmittel 1 (in Vol-%)	75	75	35	35	75
Laufmittel 2 (in Vol-%)	25	25	65	65	25

Die Detektion erfolgt bei 254 nm. Die Derivatisierungsprodukte werden mit folgenden Retentionszeiten eluiert:

- 25 Entsprechendes Amid der allgemeinen Formel (IX A) (vom unerwünschten Enantiomer von (I) herrührend): 19.59 Min.
 Amid der Formel (IX) (vom erwünschten Enantiomer von (I) herrührend): 20.50 Min.
 Amid vom anti-Diastereomer von (I) herrührend: 23.12 Min.
 Amid vom anti-Diastereomer des (I)-Enantiomeren herrührend: 24.09 Min.

Außerdem ist ein Peak (Retentionszeit 20.01 Min.) sichtbar, der von einer Derivatisierungs-Komponente herrührt.

Der Enantiomerenüberschuß von (I) wird anhand des Chromatogramms

- 5 folgendermaßen berechnet: Man setzt die Summe der Peakflächen von (IX) und (IX A) auf 100%. Man berechnet die Anteile von (IX) und (IX A) (z.B. (IX) = 97.0% , (IX A) = 3.0%). Man zieht den Anteil von (IX A) vom Anteil von (IX) ab.

- 10 Beim angegebenen Beispiel hatte die freie Mannich Base (I) bzw. die dem Mannich-Salz (III) zugrundeliegende Mannich-Base (I) eine Enantiomerenreinheit von 94.0% ee.

Beispiel 2:

- Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Mannich-Basen der allgemeinen Formel (I) oder von Mannich-Salzen der allgemeinen Formel (III), wobei $R^1 = o$ -
15 Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = \text{Phenyl}$ und $HY = (S)\text{-(+)-Mandelsäure}$ ist, per Derivatisierung mit Pivaloylchlorid

- In einem 2 ml HPLC-Vial werden 1 mg der im Titel genannten Mannich-Base (I) bzw. seines Salzes (III) in 20 μ l Pivaloylchlorid, 100 μ l Triethylamin und 500 μ l Acetonitril
20 (HPLC grade) gelöst. Nach exakt 5 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 500 μ l Wasser gestoppt. Das Vial wird sofort mit der Septenkappe verschlossen, in den Autosampler der HPLC-Anlage gestellt und nach 10 Min. Vorlaufzeit werden davon 5 μ l auf eine 250mm x 4 mm 5 μ m CHIRADEX-Säule (β -Cyclodextrin) der Firma Merck Darmstadt (Best.-Nr. 1.51333.0001, Cartridge-Nr. 971324) injiziert. Die Elution erfolgt
25 bei einem Fluß von 1.00 ml/min isokratisch mit dem folgenden Laufmittelgemisch:

Laufmittel 1: 1% Triethylamin in Essigsäure (pH 4.1)

Laufmittel 2: 100% Acetonitril

Laufmittel 1 : Laufmittel 2 = 82.5 : 17.5.

- 30 Detektiert wird bei 254 nm.

Abbildung 1 zeigt ein typisches Chromatogramm ausgehend von der Mannich-Base der allgemeinen Formel (I) mit den im Titel genannten Substituenten und einer Enantiomerenreinheit von 95.3% ee.

- 5 Abbildung 2 zeigt ein Chromatogramm einer entsprechenden racemischen Mannich-Base der allgemeinen Formel (I) mit den im Titel genannten Substituenten.

Beispiel 3:

- Herstellung von freier racemischer Mannich-Base rac.-(I) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl] per Katalyse der Dreikomponenten-
- 10 Kupplung mit 1 Mol-% p-Toluolsulfonsäure

- In einen 250ml – Vierhalskolben mit KPG-Rührer werden unter Stickstoff nacheinander 70 ml Ethanol abs., 5.91 g (30 mmol) 1-Phenyl-2-(pyridin-2-yl)-ethanon, 3.53 g (37.5
- 15 mmol) 2-Aminopyridin, 5.44 g (36.0 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd und 57 mg (0.30 mmol) 4-Toluolsulfonsäure Monohydrat eingetragen. Die Lösung wird bei 25°C unter Stickstoff gerührt. Nach ca. 18 Stunden setzt die Kristallisation des Produkts rac.-(I) ein. DC (n-Heptan / EtOAc) zeigt zu diesem Zeitpunkt einen Umsatz von ca. 40% an. Nach insgesamt 96 Stunden zeigt ein Dünnschichtchromatogramm (DC) praktisch
- 20 quantitativen Umsatz an. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Mutterlauge, dann mit 10 ml Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Man erhält 11.9 g (28.0 mmol; 93.2% der Theorie) gelbe Kristalle.

Das Integral des ^1H -NMR-Spektrums (CDCl_3 , sofort nach dem Lösen vermessen) zeigt ein Verhältnis der gewünschten Verbindung zum anti-Diastereomer von 97:3 an.

25

Beispiel 4:

Umsetzung von rac.-(I) mit Pivaloylchlorid in Aceton zum Amid rac.-(IX) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl, R = tert.-Bu]

- 30 In einem 500 ml-Vierhalskolben legt man unter Stickstoff bei 0°C 15.02 g (35.4 mmol) der racemischen Mannich-Base rac.-(I) aus Beispiel 3 vor. Man läßt unter Kühlung bei 0°C 17 90 ml Aceton zulaufen und dosiert dann parallel zueinander, aus zwei

Tropftrichtern, 6.44 g (53.3 mmol) Pivaloylchlorid und 13.82 g (106.9 mmol) Diisopropylethylamin zu. Nach dreistündigem Rühren bei 0°C zeigt HPLC-Analyse 95.9% des gewünschten rac.-(IX), 1.1% des entsprechenden trans-Diastereomers und 1.9% unumgesetztes rac.-(I) an. 40 ml Aceton werden im Vakuum abdestilliert
5 (Badtemperatur <35°C). Zum Rückstand läßt man 200 ml Wasser zulaufen und rührt dann 2 Stunden bei 0°C Innentemperatur (IT) nach. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 20 ml eiskaltem Ethylacetat auf der Nutsche gewaschen und dann im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhält 16.4 g (32.2 mmol, 91% der Theorie) hellgelben kristallinen Feststoff, Schmp. 162°C. Die HPLC-Reinheit beträgt 99.4%.

10

Beispiel 5:

Klassische Racematspaltung von rac.-(I) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl] mit (S)-(+)-Mandelsäure in Aceton

- 15 Zu 503.9 mg (1.19 mmol) rac.-(I) aus Beispiel 3 und 359.0 mg (2.36 mmol, 1.98 Äquiv.) (S)-(+)-Mandelsäure wurden 6 ml Aceton gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im dicht verschlossenen Kolben 20 Stunden bei 25°C magnetisch gerührt, der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden 446 mg (0.773 mmol) des entsprechenden Mandelat-Salzes (III), das gemäß $^1\text{H-NMR}$ aus Mannich-
20 Base (I) und Mandelsäure im Verhältnis 1 : 1.00 bestand. Derivatisierung einer Probe mit (-)-Camphansäurechlorid und anschließende HPLC-Analyse gemäß Beispiel 1 lieferte ein Verhältnis des Amids (IX A) zum Amid (IX) von 5.0 zu 95.0. Der Enantiomerenüberschuß der Mannich-Base (I) im Mandelat-Salz (III) betrug somit 90% ee.

25

Beispiel 6:

Klassische Racematspaltung von rac.-(I) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl] mit L-(-)-Äpfelsäure in Aceton

- 30 Zu 504.2 mg (1.19 mmol) rac.-(I) aus Beispiel 3 und 161.5 mg (1.20 mmol, 1.01 Äquiv.) L-(-)-Äpfelsäure wurden 6 ml Aceton gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im dicht verschlossenen Kolben 20 Stunden bei 25°C magnetisch gerührt, der

Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden 400 mg (0.716 mmol) des entsprechenden Äpfelsäure-Salzes (III), das gemäß $^1\text{H-NMR}$ aus Mannich-Base (I) und Äpfelsäure im Verhältnis 1 : 1.04 bestand. Derivatisierung einer Probe mit (-)-Camphansäurechlorid und anschließende HPLC-Analyse gemäß Beispiel 1 lieferte ein Verhältnis des Amids (IX A) zum Amid (IX) von 2.4 zu 97.6. Der Enantiomerenüberschuß der Mannich-Base (I) im Äpfelsäure-Salz (III) betrug somit 95.2% ee.

10 Beispiel 7:

Klassische Racematspaltung von rac.-(I) [$\text{R}^1 = \text{o-Nitrophenyl}$, $\text{R}^2 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^5 = \text{Phenyl}$] mit (-)-Di,O,O'-pivaloyl-D-Weinsäure [(-)-DPWS] in Aceton

Zu 506.2 mg (1.19 mmol) rac.-(I) aus Beispiel 3 und 379.2 mg (1.19 mmol, 1.00 Äquiv.) (-)-DPWS wurden 6 ml Aceton gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im dicht verschlossenen Kolben 20 Stunden bei 25°C magnetisch gerührt, der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden 557 mg des entsprechenden DPWS-Salzes (III), das gemäß $^1\text{H-NMR}$ aus Mannich-Base (I) und DPWS im Verhältnis 1 : 0.57 bestand. Derivatisierung einer Probe mit (-)-Camphansäurechlorid und anschließende HPLC-Analyse gemäß Beispiel 1 lieferte ein Verhältnis des Amids (IX A) zum Amid (IX) von 97.6 zu 2.4. Der Enantiomerenüberschuß der entsprechenden Mannich-Base (I) im DPWS-Salz (III) betrug somit 95.2% ee.

25 Beispiel 8:

Versuch einer klassischen Racematspaltung von rac.-(I) [$\text{R}^1 = \text{o-Nitrophenyl}$, $\text{R}^2 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^5 = \text{Phenyl}$] mit (S)-(+)-Mandelsäure in Ethanol

Zu 500 mg (1.18 mmol) rac.-(I) aus Beispiel 3 und 358.5 mg (2.36 mmol, 2.00 Äquiv.) (S)-(+)-Mandelsäure wurden 6 ml Ethanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im dicht verschlossenen Kolben 18 Stunden bei 20-25°C magnetisch gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Erhalten wurden 590 mg (1.02 mmol) des entsprechenden Mandelat-Salt (III). HPLC-Analyse gemäß Beispiel 1 lieferte ein Verhältnis des Amids (IX A) zum Amid (IX) von 47.9 zu 52.1. Der Enantiomerenüberschuß der Mannich-Base (I) im Mandelat-Salz (III) betrug somit nur 4% ee.

5

Beispiel 9:

Synthese des Imins (X) aus dem Aldehyd (IV) und dem Amin (V) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl]

- 10 Zu 9.97 g (106 mmol) 2-Aminopyridin, 15.12 g (100 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd und 190.3 mg (1 mmol) 4-Toluolsulfonsäure Monohydrat werden 50 ml Toluol gegeben und das Reaktionsgemisch unter Stickstoff unter azeotropem Abdestillieren des Toluol / Wasser-Azeotrops am Wasserabscheider 1 Std. zum Rückfluß erwärmt. Man kühlt dann auf Raumtemperatur ab, wobei das entsprechende Imin (X) mit R^1 = o-
- 15 Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl auskristallisiert. Das Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 18.2 g (80 mmol, 80% der Theorie) gelbe Kristalle. Gemäß $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , nach dem Auflösen sofort messen) besteht das Produkt zu 80% aus dem Imin (X) [δ = 7.24 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.70 – 7.83 (m, 2H), 8.06 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.53 (dm, 1H), 10.28 (s, 1H)] und zu je 10%
- 20 aus den Edukten 2-Aminopyridin und 2-Nitrobenzaldehyd. IR (KBr): ν = 1513 (s), 1435 (m), 1352 (m), 1339 (s), 788 (m) cm^{-1} . MS (DCI): $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (M = 227), m/z = 228 (100%, $M + \text{H}^+$).

Beispiel 10:

- 25 Synthese des Amins (XI) aus dem Aldehyd (IV) und dem Amin (V) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl]

- In einem 250 ml Vierhalsrundkolben mit KPG-Rührer, Thermometer, Wasserabscheider und Rückflußkühler werden unter Stickstoff in 53 ml Dichlormethan
- 30 9.97 g (106 mmol) 2-Aminopyridin und 15.12 g (100 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd gelöst, wobei die IT auf 12°C abfällt. Es werden 1.5 g stark saurer Ionenaustauscher (Amberlite IR 120, Merck) eingetragen und das Reaktionsgemisch dann bei einer

Badtemperatur von 75°C zum Rückfluß erhitzt. Im Wasserabscheider sammeln sich ca. 1.5 ml Wasser (Theorie: 1.8 ml aus der Reaktion plus 0.8 ml aus dem Ionenaustauscher). Nach 5.5 Stunden ist keine Wasserabscheidung mehr feststellbar. Beim Abschalten des Rührers erkennt man über dem abgesetzten

- 5 Ionenaustauscherharz eine klare Lösung, die kaum dunkler als die ursprüngliche Eduktlösung ist. Nach Stehen über Nacht bei RT sind gelbe Kristalle in erheblicher Menge abgeschieden. Die Suspension wird zum Rückfluß erhitzt und soviel Dichlormethan zugesetzt (ca. 100 ml), daß sich das Kristallinat gerade vollständig in der Siedehitze löst. Der Ansatz wird heiß durch ein Faltenfilter filtriert, um den
- 10 Ionenaustauscher zu entfernen. Das Filtrat wird mit 250 ml Toluol versetzt und das Dichlormethan im Vakuum (Beginn: 400 mbar, Ende 100 mbar) bei 40°C Badtemperatur abgedampft. Gegen Ende des Einengens fällt ein blaßgelber Niederschlag aus. Durch Verbesserung des Vakuums auf 15 mbar wird dann auch 2/3 des Toluols abgedampft. Die Suspension wird über Nacht gut verschlossen im
- 15 Kühlschrank bei ca. 0°C aufbewahrt, wobei sich die Kristallisation des Produkts vervollständigt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit 20 ml kaltem Toluol gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 14.50 g (45.1 mmol, 45.1% der Theorie) blaßgelben Feststoff, Schmelzpunkt 134-135°C, nach erneuter Umkristallisation aus Toluol Schmelzpunkt 140-142°C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.53 (tm, 2H),
- 20 6.58 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.30 – 7.44 (m, 3H), 7.53 (td, 1H), 7.67 (td, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.94 (m, 2H). IR (KBr): ν = 3227 (m), 3074 (m) and 3020 (m), 1599 (s), 1576 (m), 1532 (s), 1459 (m), 1435 (s), 1320 (m), 1149 (m), 771 (m) cm⁻¹. MS (DCI): C₁₇H₁₅N₅O₂ (M = 321), m/z = 228.1 (100%, M + H⁺ - Aminopyridin), 94.8 (Aminopyridin).

25

Beispiel 11:

Rückgewinnung von (S)-(+)-Mandelsäure aus der wäßrigen Mutterlauge der Freisetzung von Mannich-Base (I) aus einem Mannich-Salz der Formel (III) [R¹ = o-Nitrophenyl, R² = 2-Pyridyl, R³ = H, R⁴ = 2-Pyridyl, R⁵ = Phenyl, HY = (S)-(+)-Mandelsäure]

30

Aus 256.5 g (445.0 mmol) Mannich-Salz (III) mit den im Titel genannten Substituenten wurde in 1280 ml Wasser und 128 ml Ethanol mittels 222.0 ml 2N Natronlauge (444.0 mmol) bei pH-Stat 8.5 die entsprechende Mannich-Base (I) freigesetzt, abgesaugt, mit 3 x 150 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei 188.52 g (I) (444.1 mmol, 99.8% der Theorie) erhalten wurden.

Die gelbe wäßrige Mutterlauge (pH 7.62), die zuvor 5 Tage bei Raumtemperatur gestanden hatte, wurde zunächst mit 2 x 250 ml Methyl-tert.butylether, dann mit 250 ml Ethylacetat gewaschen. Die genannten Waschphasen waren alle deutlich gelb, enthielten nach dem Einengen zur Trockne im Vakuum 0.21 g, 0.06 g und 0.04 g Rückstand und wurden sämtlich verworfen. Die nur noch sehr blaß gelbe wäßrige Mutterlauge (pH 7.83) wurde mittels 12 ml 37%iger Salzsäure auf den pKs-Wert der Mandelsäure (pH 3.85) eingestellt (geeichte Glaselektrode). Die Lösung trübte sich, aber es fiel keine Mandelsäure aus. Es wurde mit 500 ml Ethylacetat extrahiert. Dieses „Extrakt 1“ enthielt nach dem Einengen zur Trockne im Vakuum 14.10 g (92.67 mmol, 20.8% d.Th) Rückstand. Zu der Wasserphase wurden unter Rühren weitere 19 ml 37%ige Salzsäure zugetropft, wobei der pH von 4.2 auf 2.44 fiel und wieder eine Trübung auftrat. Es wurde mit 500 ml Ethylacetat extrahiert. Dieses „Extrakt 2“ enthielt nach dem Einengen zur Trockne im Vakuum 29.57 g (194.35 mmol, 43.7 % der Theorie) Rückstand. Zu der Wasserphase wurden unter Rühren 18.5 ml 37%ige Salzsäure zugetropft, wobei der pH von 2.99 auf 1.08 fiel. Es wurde mit 500 ml Ethylacetat extrahiert. Dieses „Extrakt 3“ enthielt nach dem Einengen zur Trockne im Vakuum 12.62 g (82.94 mmol, 18.6% der Theorie) Rückstand. Die Wasserphase (pH 1.4) wurde nochmals mit 500 ml Ethylacetat extrahiert. Dieses „Extrakt 4“ enthielt nach dem Einengen zur Trockne im Vakuum 3.71 g (24.38 mmol, 5.5% der Theorie) Rückstand. Die Schmelzpunkte (DSC-Messungen) aller vier Rückstände (Extrakte 1 bis 4) lagen bei 133.2°C bis 133.5°C. Gemäß ¹H-NMR-Spektren (400 MHz, DMSO-d₆) bestanden alle vier Rückstände aus Mandelsäure hoher Reinheit. Eine Probe jedes Rückstands wurde mit einer Lösung von Diazomethan in Diethylether zum Methylester derivatisiert und dieser per GC auf einer Kapillarsäule mit Chiralphase auf den Enantiomerenüberschuß analysiert [50 m x 0.25 mm ID fused silica Kapillarsäule, belegt mit 0.25 µm Lipodex-E (Ser.-Nr. 723369, Säulen-Nr. 20174-32). Ofentemperatur: 115°C isotherm, Injektor: 200°C, Detektor 220°C, Fluß: 2.0 ml He /

min. Split: 1:100. Die Retentionszeit der (S)-(+)-Mandelsäure (als Methylester) betrug 24.73 min. An einer racemischen Vergleichsprobe wurde ermittelt, daß die Retentionszeit der (R)-(-)-Mandelsäure (als Methylester) 25.90 min betrug]. In keinem der Rückstände (Extrakte 1 bis 4) konnte (R)-(-)-Mandelsäure nachgewiesen werden.

- 5 Insgesamt 60.0 g (394.35 mmol, 88.6% der Theorie) (S)-(+)-Mandelsäure mit 100% ee wurden somit zurückgewonnen.

Für eine Rückgewinnung der (S)-(+)-Mandelsäure im technischen Maßstab bietet es sich also an, die wäßrige Mutterlauge kontinuierlich, z.B. im Gegenstrom-Verfahren, mit z.B. Ethylacetat zu extrahieren, wobei man den pH-Wert durch kontinuierliche
10 Zugabe von 37%iger Salzsäure im Bereich von 2.5 – 1.0 hält.

Beispiel 12:

Synthese und Isolierung des Gemischs von Oxaborinanen mit der Hauptkomponente der Formel (C) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = Phenyl$]

15

In einem 250 ml-Vierhalskolben mit KPG-Rührer, Innenthermometer und Septum wurde unter Stickstoff die Suspension von 6.37 g (15 mmol) einer Mannich-Base (I) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = Phenyl$] in 75 ml Toluol mit einem Eisbad auf +1°C IT gekühlt. Innerhalb von 2 Minuten wurden per Spritze 4.47 ml
20 (45 mmol, 3.0 Äquiv.) Boran-Dimethylsulfid (95 %ig in Dimethylsulfid) zugesetzt, wobei die IT bis auf maximal +3°C anstieg. Das Kühlbad wurde entfernt und die Suspension innerhalb von 15 Minuten auf +18°C erwärmt. Die hellgelbe Suspension wurde 45 Min. bei dieser Temperatur heftig gerührt.

25 HPLC-Analyse der Suspension [Injektion von 8.0 µl einer Lösung in Acetonitril auf eine 250 x 4 mm Stahlsäule Nucleosil 100-5 C18, 5 µm, Fluß 1.0 ml / Min., Det. 254 nm, Laufmittel A: Wasser (900 ml) / Acetonitril (100 ml) / Trifluoressigsäure (1.00 ml), Laufmittel B: Wasser (100 ml) / Acetonitril (900 ml) / Trifluoressigsäure (0.75 ml); Elution mit linearem Gradienten: 0-2 min (75% A, 25% B), 22-26 min (35% A, 65% B),
30 27 min (75% A, 25% B)] zeigte an, daß sich die Mannich-Base (I) bis auf weniger als 2% umgesetzt hatte ((I) und die auf der Säule entstehenden Retro-Mannich-Produkte geben einen breiten Peak mit Schultern bei t_{ret} 3-4 min). Neben dem Toluol-Peak (t_{ret}

20.8 min), mehreren schwachen Peaks und 3% des 1,3-Aminoalkohols (II) (t_{ret} 12.4 min) wurden zwei Peaks langer Retentionszeit angezeigt („Peak 1“ t_{ret} 25.5 min, „Peak 2“ t_{ret} 28.6 min), deren Peakfläche zusammen 93% aller Peaks (außer Toluol) ausmachte. Zwischen diesen beiden Peaks wurde die Grundlinie nicht wieder erreicht
5 (Aufsitzer auf einem Plateau), was eine Umwandlung der Verbindung „Peak 1“ in die Verbindung „Peak 2“ auf der Säule hindeutet.

Die Suspension wurde auf +5°C gekühlt und zügig mit 5 ml Wasser versetzt, dann 5 min bei RT gerührt. Die Suspension wurde über einen Büchner-Trichter filtriert. Der
10 sehr blaß gelbliche Feststoff wurde mit Toluol gewaschen (2 x 10 ml) und bei +45°C /150 mbar unter Stickstoff getrocknet. Es wurden 6.22 g (14.26 mmol berechnet auf Formel (C), 95% der Theorie) farbloses Pulver erhalten.

Dieses Pulver zeigte im DSC einen schwachen endothermen Peak bei 104.6°C (-9.5
15 J/g) und einen sehr stark exothermen (1718 J/g) Zersetzungspeak bei 166.8°C (Onset bei 157°C).

HPLC/MS (API positiv) ergab für „Peak 1“ $M+H^+$: $m/z = 437.3$, was der Summenformel $C_{25}H_{21}BN_4O_3$ (Molgewicht 436.28) der Formel (C) entspricht. Für
20 „Peak 2“ wurden folgende Massenpeaks angezeigt: $m/z = 488.3$, 449.2 und 439.3. Möglicherweise handelt es sich dabei um das Borsäure-Addukt des 1,3-Aminoalkohols (II) [$C_{25}H_{22}N_4O_3 \times H_3BO_3$, Molgewicht 488.3]. Borsäure und Aminoalkohol (II) sind die erwarteten Hydrolyseprodukte des Oxazaborinans (C) in saurem wäßrigem Milieu.

25 Schließlich wurde eine Probe des farblosen Pulvers (C) mit 3.0 Äquiv. Methansulfonsäure in einem Überschuß Methanol bei +20°C solvolysiert. HPLC-Analyse des Reaktionsgemischs zeigte das fast vollständige Verschwinden (<1%) von „Peak 1“ und „Peak 2“ unter gleichzeitigem kontinuierlichen Anwachsen der Peaks des Aminoalkohols (II) (94%) und seines Diastereomeren dia-(II) (t_{ret} 8.2 min, 4%) an.
30 Aufarbeitung analog Beispiel 19 lieferte das Dihydrochlorid des reinen Aminoalkohols (II) (100% ee, 99.5% de) in einer Ausbeute von 75% der Theorie.

Beispiel 13:

Synthese des optisch aktiven Mannich-Salzes der Formel (III) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl] durch Vierkomponenten-Kupplung unter dynamischer Racematspaltung bei Raumtemperatur; Monitoring des zeitlichen ee-Verlaufs (Tabelle 1); Verwendung von (+)-Dipivaloyl-weinsäure als chiraalem Hilfsstoff [HY* = (+)-DPWS] und Ethanol als Lösungsmittel (Tabelle 2, Nr. 5):

In einen 100ml-Dreihals-Rundkolben mit KPG-Rührer, Stickstoffzuleitung und Blasenähler wurden 60 ml Ethanol (mit Toluol vergällt) unter Rühren vorgelegt und
10 nacheinander 4,63 g (23,5 mmol, 1,00 Äquiv.) 2-Pyridylmethyl-phenyl-keton, 2,77 g (29,4 mmol, 1,25 Äquiv.) 2-Aminopyridin, 4,26 g (28,2 mmol, 1,20 Äquiv.) 2-Nitrobenzaldehyd und 7,48 g (23,5 mmol, 1,00 Äquiv.) (+)-Dipivaloylweinsäure eingetragen. Nach ca. 10 Min. entstand eine klare, gelbe Lösung, die sich ca. 15 Min. später einzutrüben begann. Es wurden Impfkristalle (10 mg) von enantiomerenreinem
15 (+)-DPWS-Salz zugegeben und es entstand eine gelbe Suspension, die 14 Tage bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt wurde. Zu den aus Tabelle 1 ersichtlichen Zeitpunkten wurden jeweils kleine Aliquote der Reaktionssuspension entnommen, der darin enthaltene Feststoff per Mikrofiltration von der Mutterlauge getrennt und wie in Beispiel 1 beschrieben mit (-)-Camphanoylchlorid derivatisiert, und
20 mittels HPLC analysiert. Der beobachtete zeitliche ee-Verlauf ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Am 14. Tag betrug das Verhältnis von gewünschtem Enantiomer zu unerwünschtem Enantiomer 97,67 : 2,33, entsprechend 95,34% ee. Die nun weiße Suspension wurde filtriert, der Filtrerrückstand mit der Mutterlauge und dann zweimal mit je 10 ml Ethanol gewaschen. Der Feststoff wurde 2 Stunden bei 45°C im HV
25 getrocknet. Man erhielt 11,45 g (9,81 mmol, 83,6% der Theorie) des weißen Salzes, das gemäß $^1\text{H-NMR}$ und Titration zwei Mannich-Base-Kationen pro DPWS-Dianion enthielt. Es läßt sich abschätzen, daß die tatsächliche Ausbeute deutlich über 90% der Theorie lag, da durch die 10 zwischenzeitlichen Probenahmen signifikante Produktmengen verbraucht wurden.

30

Beispiel 14:

Synthese des optisch aktiven Mannich-Salzes der Formel (III) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = Phenyl$] durch Vierkomponenten-Kupplung unter dynamischer Racematspaltung bei $+40^\circ C$. Verwendung von (+)-Dipivaloyl-weinsäure als chiralem Hilfsstoff [$HY^* = (+)$ -DPWS] und Ethanol als Lösungsmittel (Tabelle 2, Nr. 6):

In einem 250ml-Vierhals-Rundkolben mit KPG-Rührer, Stickstoffzuleitung, Rückflußkühler mit Blasenähler löste man unter Rühren 5,06 g (25,65 mmol, 1,00 Äquiv.) 2-Pyridylmethyl-phenyl-keton in 60 ml absolutem Ethanol. Innerhalb von 10 Min. gab man bei $40^\circ C$ Innentemperatur nacheinander 2,99 g (31,76 mmol, 1,24 Äquiv.) 2-Aminopyridin, 4,61 g (30,53 mmol, 1,19 Äquiv.) 2-Nitrobenzaldehyd und 8,08 g (25,38 mmol, 0,99 Äquiv.) (+)-DPWS zu, wobei man nach jeder Zugabe gerade die Zeit abwartete, bis der Feststoff vollständig in Lösung gegangen war. Man erhielt eine klare gelbe Lösung, die nach 25 Min. in eine gelbe Suspension überging. Das Reaktionsgemisch rührte dann über Nacht bei $40^\circ C$. Zwischenzeitlich entnommene und derivatisierte Proben zeigten, daß der Enantiomerenüberschuß des Feststoffs 55,7% ee nach 4,16 Stunden und 93,0 % ee nach 20 Stunden betrug. Nach 23 Stunden wurde das Heizbad entfernt, die Suspension innerhalb 15 Minuten auf $23^\circ C$ abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit 2 mal 10 ml Ethanol gewaschen, dann bei $45^\circ C$ im HV getrocknet. Erhalten wurden 14,89 g (12,76 mmol, 25,52 mmol der Mannich-Base (I) mit den im Titel genannten Substituenten enthaltend, 99,5% der Theorie) sehr blaßgelber Feststoff. Gemäß 1H -NMR und Titration bestand das Salz aus (I) und DPWS im Verhältnis 2:1. Der Enantiomeren-überschuß betrug 95,9% ee.

Beispiel 15:

Synthese des optisch aktiven Mannich-Salzes der Formel (III) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = Phenyl$] durch Vierkomponenten-Kupplung unter dynamischer Racematspaltung bei $+60^\circ C$. Verwendung von (S)-(+)-Mandelsäure als chiralem Hilfsstoff [$HY^* = (+)$ -MDLS] und Ethanol als Lösungsmittel (Tabelle 3, Nr. 7):

30

In einem 2-Liter-Doppelmantelreaktor (angeschlossen an einen Umlaufthermostaten) mit Temperaturfühler und mechanischem Turbinenrührer wurden bei Raumtemperatur

- unter Stickstoffatmosphäre 97,2 g (492,8 mmol, 1,00 Äquiv.) 2-Pyridylmethyl-phenylketon in 1200 ml Ethanol (mit Methylethylketon vergällt) gelöst. Die Innentemperatur wurde während 15 Min. auf 40°C erhöht. Bei dieser Temperatur wurden nacheinander 55,66 g (591,4 mmol, 1,20 Äquiv.) 2-Aminopyridin, 89,37 g (591,4 mmol, 1,20 Äquiv.)
- 5 2-Nitrobenzaldehyd und 149,96 g (985,6 mmol, 2,00 Äquiv.) (S)-(+)-Mandelsäure zugegeben. Unmittelbar anschließend wurde die Innentemperatur des Reaktionsgemischs auf 60°C erhöht und eine klare Lösung erhalten. Dieser Aufheizvorgang dauerte 30 Min., 15 Min. später war eine erste Niederschlagsbildung zu erkennen. Per Probenahme / Derivatisierung / HPLC-Analyse gemäß Beispiel 1
- 10 wurde ein Enantiomerenüberschuß des Niederschlags von 91,5% ee nach 2 Std., von 93,0% ee nach 3,5 Std. und von 94,4% ee nach 4,5 Std. ermittelt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 2 Std. auf 20°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit 3 mal 50 ml Ethanol gewaschen, dann im Vakuum bei 50 mbar und 40°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhielt 262,4 g (455,2 mmol,
- 15 92,4% der Theorie) des Mandelat-Salzes (III) mit den im Titel genannten Substituenten. Der Schmelzpunkt betrug 153-154 °C. Gemäß ¹H-NMR enthielt es die entsprechende Mannich-Base (I) und Mandelsäure im Verhältnis 1:1. Die Enantiomerenreinheit betrug 94,4% ee gemäß Derivatisierung mit Camphanoylchlorid und 97,5% ee gemäß der genaueren Methode der Pivaloyl-Derivatisierung
- 20 entsprechend Beispiel 2.

Beispiel 16:

- Synthese des optisch aktiven Mannich-Salzes der Formel (III) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = Phenyl$] durch Vierkomponenten-Kupplung unter dynamischer Racematspaltung bei +40°C. Verwendung von (S)-(+)-Mandelsäure als
- 25 chiralem Hilfsstoff [HY = (+)-MDLS] und Aceton als Lösungsmittel (Tabelle-3, Nr. 20):

- In einem 2-Liter-Doppelmantelreaktor (angeschlossen an einen Umlaufthermostaten) mit Temperaturfühler und mechanischem Turbinenrührer wurden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre 97,2 g (492,8 mmol, 1,00 Äquiv.) 2-Pyridylmethyl-phenyl-
- 30 keton in 1200 ml Aceton vorgelegt. Die Innentemperatur wurde während 15 Min. auf 40°C erhöht. Bei dieser Temperatur wurden nacheinander 55,66 g (591,4 mmol, 1,20. Äquiv.) 2-Aminopyridin, 89,37 g (591,4 mmol, 1,20 Äquiv.) 2-Nitrobenzaldehyd und

149,96 g (985,6 mmol, 2,00 Äquiv.) (S)-(+)-Mandelsäure zugegeben, wonach eine klare Lösung erhalten wurde, die weiter bei 40°C gerührt wurde. Nach 4,5 Std. war eine erste Niederschlagsbildung zu erkennen. Nach 24 Std. ergab Probenahme / Derivatisierung / HPLC-Analyse gemäß Beispiel 1 97,0% ee des Niederschlags. Die
5 Suspension wurde innerhalb 2,5 Std. auf eine Innentemperatur von 25°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit 3 mal 50 ml Aceton gewaschen und im Vakuum bei 50 mbar und 40°C getrocknet. Erhalten wurden 250,4 g (434,4 mmol, 88,2% der Theorie) des Mandelat-Salzes (III) mit den im Titel genannten Substituenten als fast farblosen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 156-158°C. Gemäß ¹H-NMR
10 enthielt es die entsprechende Mannich-Base (I) und Mandelsäure im Verhältnis 1:1. Die Enantiomerenreinheit betrug 95,7% ee gemäß Derivatisierung mit Camphanoylchlorid (Beispiel 1) und 97,0% ee gemäß der genaueren Methode der Piv-Derivatisierung (Beispiel 2).

15 Beispiel 17:

Synthese des optisch aktiven Mannich-Salzes der Formel (III) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl] durch Kupplung mit in situ vorgebildeter Schiffscher Base unter dynamischer Racematspaltung bei 40°-60°C; Verwendung von (S)-(+)-Mandelsäure als chiraleten Hilfsstoff [HY = (+)-MDLS] und n-Butylacetat als
20 Lösungsmittel (Tabelle 3, Nr. 23):

In einem 1-Liter-Vierhalsrundkolben mit Wasserabscheider mit aufgesetztem Rückflußkühler, KPG-Rührer, Stickstoffzuleitung, Vakuumanschluß, wurde die Lösung von 25,87 g (275 mmol) 2-Aminopyridin und 37,75 g (250 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd in
25 500 ml n-Butylacetat bei 100 mbar auf 70°C Badtemperatur (50-60°C Innentemperatur) zum Rückfluß erhitzt, wobei sich im Wasserabscheider innerhalb von 2,2 Std. ca. 4,7 ml Wasser abschieden.

Das Gemisch wurde dann über Nacht bei 22°C unter Stickstoffatmosphäre stehen gelassen. Es wurden dann unter Rühren 49,2 g (250 mmol) 2-Pyridylmethyl-phenyl-
30 keton und, nachdem alles gelöst war, 45,6 g (300 mmol) (S)-(+)-Mandelsäure zugegeben und auf 40°C Innentemperatur erwärmt. Eine Niederschlagsbildung wurde nach 5 Min. beobachtet. Nach 3 Std. bei 40°C wurde weiter auf 60°C erwärmt und 24

Std. bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wurde unter Rühren auf 25°C abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit 2 mal 50 ml n-Butylacetat gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Erhalten wurden 134,6 g (233,4 mmol, 93,4% der Theorie) des Mandelat-Salzes (III) mit den im Titel genannten Substituenten. Gemäß

5 ¹H-NMR enthielt es die entsprechende Mannich-Base (I) und Mandelsäure im Verhältnis 1:1. Die Enantiomerenreinheit betrug 95,4% ee gemäß Derivatisierung mit Camphanoylchlorid (Beispiel 1) und 98,0% ee gemäß der genaueren Methode der Pivaloyl-Derivatisierung (Beispiel 2).

10 Beispiel 18:

Typische Prozedur für Tabelle 8: Diastereoselektive Reduktion der optisch aktiven freien Mannich-Base (I) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl, entsprechend einer Verbindung der Formel (XVII)] zum enantiomerenreinen 1,3-Aminoalkohol (XIX) und anschließende Aufarbeitung (Tabelle 8, Nr. 29):

15

In einem 500 ml-Vierhalsrundkolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer wurden unter Stickstoff-Atmosphäre 21.39 g (50.39 mmol, 1.0 Äquiv.) der Mannich-Base (XVII) (chem. Reinh. >99%, 95.6% ee, 0.36% H₂O) in 160 ml Toluol suspendiert und mit einem Eisbad auf eine Innentemperatur von +1°C

20 abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 25 Min. 10.18 g (125.97 mmol, 2.5 Äquiv.) Boran-Dimethylsulfid-Komplex (94%ig in Dimethylsulfid) zugetropft, wobei die Innentemperatur auf +2°C anstieg. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz innerhalb von 30 Min. auf +20°C erwärmt und anschließend weiter bei dieser Temperatur gerührt, wobei die gelbe Suspension beige wurde. Eine Reaktionskontrolle

25 nach 15 Min. (HPLC-System wie in Beispiel 12) zeigte den nahezu vollständigen Verbrauch von (XVII) unter Bildung eines Gleichgewichts der entsprechenden Oxazaborinanen der allgemeinen Formel (C) bzw. Oligomere davon an. Nach insgesamt 1.5 Std. Rührzeit bei 20°C wurden unter Eisbadkühlung bei einer Innentemperatur des Reaktionsgemischs zwischen +15°C und +22°C innerhalb von 10

30 Min. 70 ml Methanol zugetropft. Hierbei wurde eine Gasentwicklung beobachtet. Anschließend wurden bei +20°C Innentemperatur unter Eiskühlung innerhalb von 10 Min. 6.5 ml (100.78 mmol, 2.0 Äquiv.) Methansulfonsäure zugetropft, wobei eine

heftige Gasentwicklung und Exothermie beobachtet wurden. Gegen Ende der Zugabe bildete sich eine gelbe Lösung, die bei mittlerer bis hoher Drehzahl bei +40 bis +45°C Innentemperatur gerührt wurde. Nach 1.25 Std. Rührzeit zeigte HPLC-Reaktionskontrolle bei 254 nm insgesamt 6.1% „Retro-Mannich“-Zersetzungsprodukte, vollständiges Verschwinden der intermediären Oxazaborinane und eine Diastereoselektivität der Reduktion von 94.3 : 5.6 an. Nach insgesamt 1.75 Std. bei 40-45°C wurde der Ansatz am Rotationsverdampfer bei +40°C Badtemperatur / 350 bis 150 mbar eingeeengt, wobei 78 ml Destillat (Methanol, Trimethylborat, etwas Toluol) entfernt wurden. Das resultierende Zweiphasengemisch (Toluol und abgeschiedenes gelbes Öl) wurde mit 30 ml 2N Salzsäure versetzt und extrahiert. Die gelbe, saure wäßrige Phase wurde abgetrennt und die Toluolphase erneut mit 5 ml 2N Salzsäure plus 10 ml Wasser extrahiert. Danach enthielt die Toluolphase gemäß HPLC kein Produkt (XIX) mehr und wurde verworfen. Die vereinigten sauren, wäßrigen, produkthaltigen Wasserphasen wurden in 200 ml 1-Butanol gelöst und innerhalb von 10 Min. bei +20°C Innentemperatur in einem 500ml-Vierhalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter mit 95 ml (190 mmol, 3.77 Äquiv.) 2N Natronlauge versetzt, wobei eine orange-gelbe Emulsion entstand, die 5 Min. nachgerührt wurde. Die produkthaltige, orange-gelbe Butanolphase (oben) wurde von der farblosen, klaren Wasserphase (unten, pH 10) abgetrennt und am Rotationsverdampfer bei +50°C Badtemperatur und 250 bis 45 mbar 85 ml 1-Butanol / Wasser azeotrop abdestilliert. Die erhaltene konzentrierte Lösung von (XIX) in Butanol wurde in einem 500 ml Vierhalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer unter Stickstoff auf eine Innentemperatur von +45°C erwärmt und innerhalb von 5 Min. per Tropftrichter mit 11.1 ml (110 mmol, 2.18 Äquiv.) 30%iger Salzsäure versetzt, wobei die Innentemperatur auf +48°C anstieg und eine gelbe Lösung entstand. Diese wurde innerhalb von 1 Std. auf +20°C Innentemperatur abgekühlt, wobei die Kristallisation des weißen Dihydrochlorid einsetzte und eine breiige Suspension entstand. Anschließend wurde der Ansatz innerhalb von 10 Min. weiter auf +5°C abgekühlt und 15 Min. bei dieser Temperatur nachgerührt. Es erfolgte Filtration der viskosen Suspension über einen Büchner-Trichter wobei ein weißer Filterkuchen und ein gelbes Filtrat erhalten wurden. Der Filterkuchen wurde mit 2 x 20 ml 1-Butanol gewaschen, trockengesaugt und dann im Vakuumtrockenschrank bei 40°C / 100 mbar getrocknet.

Erhalten wurden 20.22 g (40.48 mmol berechnet als (XIX) x 2 HCl) weißer kristalliner Feststoff. Gemäß HPLC enthielt er 99.8% (XIX) und <0.1% des Diastereomeren dia-(XIX). Die Enantiomerenreinheit betrug 100% ee. Gemäß Titration (Säure/Base- sowie Chlorid-Titration) und ¹H-NMR lag (XIX) als Dihydrochlorid vor. Gemäß ¹H-NMR waren
5 11.5 Gew.%. (entsprechend 87.5 Mol%) 1-Butanol enthalten. Das Butanol ließ sich auch beim längeren Trocknen bei 40-50°C im HV nicht entfernen. Dieses Verhalten wurde bei allen Dihydrochloriden der Tabelle 8 beobachtet, die aus 1-Butanol gefällt worden waren. Die Butanol-Gehalte lagen durchweg bei 85-97 Mol%, so daß man das Produkt als Monobutanol-Solvat von (II)-Dihydrochlorid betrachten kann. Die Ausbeute
10 betrug 80.3% der Theorie, wenn man das Produktgewicht unter Vernachlässigung des Butanol-Gehalts als (XIX)-Dihydrochlorid berechnet und auf das Gewicht des eingesetzten Edukts (XVII) ohne Berücksichtigung von dessen unvollständiger Enantiomerenreinheit (93.4% ee) bezieht [sogenannte telquel-Ausbeute].

15 Beispiel 19:

Diastereoselektive Reduktion der optisch aktiven freien Mannich-Base (I) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = Phenyl$, entsprechend einer Verbindung der Formel (XVII)] zum enantiomerenreinen 1,3-Aminoalkohol (XIX);
Verwendung von Boran-Dimethylsulfid-Komplex als Reduktionsmittel gemäß Tabelle
20 8, Nr. 33; optimierte Aufarbeitung.

In einem 1L-Vierhalsrundkolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer wurden unter Stickstoff-Atmosphäre 63.63 g (150 mmol, 1.0 Äquiv.) der Mannich-Base (XVII) (chem. Reinh. >99%, 93.4% ee, 0.02% H₂O) in 400 ml Toluol suspendiert und
25 mit einem Eisbad auf eine Innentemperatur von +1°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 15 Min. 31.60 g (391.1 mmol, 2.6 Äquiv.) Boran-Dimethylsulfid-Komplex (94%ig in Dimethylsulfid) zugetropft, wobei die Innentemperatur auf +4°C anstieg. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz innerhalb von 30 Min. auf +20°C erwärmt und anschließend weiter bei dieser
30 Temperatur gerührt, wobei die gelbe Suspension beige wurde. Eine Reaktionskontrolle nach 2.5 Std. (HPLC-System wie in Beispiel 12) zeigte den nahezu vollständigen Verbrauch von (XVII) unter Bildung eines Gleichgewichts von Oxazaborinanen an.

Nach insgesamt 4 Std. Rührzeit bei 20°C wurden unter Eisbadkühlung bei einer Innentemperatur des Reaktionsgemischs zwischen +15°C und +22°C innerhalb von 10 Min. 190 ml Methanol zugetropft. Hierbei wurde eine Gasentwicklung beobachtet. Anschließend wurden, ebenfalls in einem Innentemperaturintervall von +15°C bis

5 +22°C innerhalb von 20 Min. 31.1 ml (478.9 mmol, 3.19 Äquiv.) Methansulfonsäure zugetropft, wobei eine heftige Gasentwicklung beobachtet wurde. Nachdem 2/3 der gesamten Säuremenge eingetragen waren, wurde eine gelbe Lösung erhalten. Nach beendeter Zugabe wurde mit weiteren 53 ml Methanol nachgespült und bei +20°C bis +22°C gerührt. Nach 1 Std. Rührzeit zeigte HPLC-Reaktionskontrolle bei 254 nm

10 insgesamt 5.4% Mannich Base (XVII) und „Retro-Mannich“-Zersetzungsprodukte, 5.3% dia-(XIX) und 88.4% (XIX) an, sowie vollständiges Verschwinden der intermediären Oxazaborinane. Die Diastereoselektivität in der rohen Reaktionslösung betrug somit 94.4 : 5.6. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur (+18 - +22°C Innentemperatur) gerührt und am nächsten Tag am Rotationsverdampfer bei

15 +40°C Badtemperatur bei 400 bis 150 mbar auf ein Endvolumen von 380 ml eingeeengt, wobei Methanol, Trimethylborat und ein Teil des Toluols entfernt wurden. Das resultierende Zweiphasengemisch wurde bei +10°C bis +25°C Innentemperatur mit 212 ml Wasser versetzt. Nachdem 5 Min. nachgerührt wurde, erfolgte eine Phasentrennung. Die Toluolphase wurde verworfen. Die gelbe, saure, produktthaltige

20 Wasserphase (ca. 330 ml) wurde in 303 ml 1-Butanol gelöst und innerhalb von 10 Min. bei +10°C bis +15°C Innentemperatur in einem 1L-Vierhalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter mit 61.72 g (509.2 mmol, 3.39 Äquiv.) 33%iger Natronlauge versetzt, wobei eine orange-gelbe Emulsion erhalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 5 Min. nachgerührt. Die produktthaltige, orange-gelbe Butanolphase (ca. 390

25 ml, oben) wurde von der fast farblosen, klaren Wasserphase (unten, ca. pH 9) abgetrennt und am Rotationsverdampfer bei +50°C Badtemperatur und 300 bis 50 mbar so eingeeengt, daß 115 ml Destillat (1-Butanol / Wasser) azeotrop entfernt wurden. Die erhaltene konzentrierte Lösung von (XIX) in Butanol wurde in einem 500 ml Vierhalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer unter

30 Stickstoff auf eine Innentemperatur von +49°C erwärmt und innerhalb von 5 Min. per Tropftrichter mit 39.24 g (322.9 mmol, 2.15 Äquiv.) 30%iger Salzsäure versetzt, wobei die Innentemperatur auf +53°C anstieg und eine gelbe Lösung entstand. Diese wurde

- innerhalb von 15 Min. auf +20°C Innentemperatur abgekühlt, wobei die Kristallisation des weißen Dihydrochlorid einsetzte und eine breiige Suspension entstand. Nach 30 Min. Rührzeit bei +20°C wurde der Ansatz innerhalb von 30 Min. auf +1°C abgekühlt und 1 Std. bei dieser Temperatur nachgerührt. Es erfolgte Filtration über einen
- 5 Büchner-Trichter wobei ein weißer Filterkuchen und ein gelbes Filtrat erhalten wurden. Der Filterkuchen wurde mit 2 x 60 ml 1-Butanol gewaschen, trockengesaugt und dann im Vakuumtrockenschrank bei 40°C und 50 mbar unter einem leichten Stickstoffstrom getrocknet. Erhalten wurden 62.7 g (125.55 mmol) (XIX) x 2 HCl) als weißer kristalliner Feststoff. Gemäß HPLC enthielt er 99.68% (XIX) und 0.14% des
- 10 Diastereomeren dia-(XIX). Die Enantiomerenreinheit betrug 100% ee. Gemäß Titration und ¹H-NMR lag (XIX) als Dihydrochlorid vor. Gemäß ¹H-NMR waren 11.5 Gew.% (entsprechend 87.5 Mol%) 1-Butanol enthalten. Die Ausbeute betrug 83.7% der Theorie, wenn man das Produktgewicht (62.7 g) unter Vernachlässigung des Butanol-Gehalts als (XIX)-Dihydrochlorid berechnet und auf das Gewicht des eingesetzten
- 15 Edukts (XVII) ohne Berücksichtigung von dessen unvollständiger Enantiomerenreinheit (93.4% ee) bezieht [sogenannte telcel-Ausbeute]. Berücksichtigt man den Butanol-Gehalt von (XIX)-Dihydrochlorid und zieht vom eingesetzten Edukt (XVII) dessen racemischen Anteil (6.6%), der bei der Aufarbeitung entfernt wurde, ab, dann betrug die Ausbeute 79.4% der Theorie. Bezieht man die um Butanol korrigierte Ausbeute auf
- 20 das gesamte Edukt (XVII), dann betrug die Ausbeute 74.1%.

Beispiel 20:

- Diastereoselektive Reduktion der optisch aktiven freien Mannich-Base (I) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = Phenyl$, entsprechend einer
- 25 Verbindung der Formel (XVII)] zum enantiomerenreinen 1,3-Aminoalkohol (XIX) mit in situ aus Chlortrimethylsilan und Natriumborhydrid erzeugtem Boran (Tabelle 8, Nr. 34) In einem 500 ml-Vierhalsrundkolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler, Innenthermometer und Septum wurden 1,70 g (45.0 mmol, 3,0 Äquiv.)
- Natriumborhydrid in 215 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe von 4,89 g
- 30 (45.0 mmol, 3,0 Äquiv.) Chlortrimethylsilan (per Spritze) wurde die Suspension bei mittlerer bis hoher Drehzahl 45 Min. bei 50°C Innentemperatur gerührt, wobei ein feinkristalliner weißer Feststoff ausfiel. Anschließend wurde die Suspension auf +1°C

abgekühlt und innerhalb von 5 Min. mit 6,36 g (15,0 mmol, 1,0 Äquiv.) der Mannich-Base (XVII) versetzt, wobei die Innentemperatur auf +3°C anstieg und eine blaßgelbe Suspension erhalten wurde. Der Ansatz wurde innerhalb von 15 Min. auf 20°C erwärmt und bei dieser Temperatur weiter gerührt. Eine HPLC-Kontrolle nach 30 Min.

5 zeigte nahe vollständige Umsetzung von (XVII) zum Oxazaborinan (C) an. Nach insgesamt 2 Std. Rührzeit bei 20°C wurden dem Ansatz bei 10 bis 15°C innerhalb von 5 Min. 25 ml Methanol zugetropft. Anschließend wurden innerhalb 5 Min. 3,1 ml (47,9 mmol, 3,19 Äquiv.) Methansulfonsäure zugesetzt. Anschließend wurde der Ansatz bei 20°C Innentemperatur nachgerührt. Eine HPLC-Kontrolle nach 15 Min. zeigte 23%

10 (XVII) und 72% (C). Nach 30 Min. Rührzeit wurden dem Ansatz bei 20°C weitere 50 ml Methanol und 3,1 ml (47,9 mmol, 3,19 Äquiv.) Methansulfonsäure zugesetzt. Anschließend wurde der Ansatz bei 40-43 °C Innentemperatur gerührt. Eine weitere HPLC-Kontrolle nach 30 Min. zeigte die vollständige Umsetzung von (C) zu (XIX) (85,1%), dia-(XIX) (5,4%), sowie (XVII) und Retro-Mannich-Zersetzungsprodukten

15 (zusammen 8,5%) an. Nach insgesamt 1 Std. Rührzeit bei 40-43°C wurde die gelbe Suspension zur Entfernung von Salzen filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bei 40°C und 400 bis 20 mbar vollständig eingeeengt. Das zurückbleibende gelbe, viskose Öl wurde in 50 ml Wasser und über Nacht bei +4°C gelagert. Die wäßrige Produktphase wurde in einem 250 ml Vierhalsrundkolben mit KPG-Rührer,

20 Tropftrichter und Innenthermometer unter Stickstoff in 60 ml 1-Butanol gelöst und bei 15 bis 22°C innerhalb 5 Min. mit 11,96 g (98,7 mmol, 6,58 Äquiv.) 33%iger wäßriger Natronlauge versetzt. Die orange-gelbe Suspension wurde 5 Min. gerührt und die gelbe Butanolphase von der farblosen wäßrigen Phase (pH 13-14) getrennt. Die Butanolphase wurde bei 50°C und 200 bis 20 mbar so eingeeengt, daß 22 ml Destillat

25 (Butanol / Wasser) azeotrop entfernt wurden. Die erhaltene konzentrierte butanolische Lösung wurde in einem 100 ml Vierhalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer unter Stickstoff auf 47°C Innentemperatur erwärmt und innerhalb von 5 Min. mit 4,00 g (33,0 mmol, 2,20 Äquiv.) Salzsäure versetzt, wobei die Innentemperatur auf 50°C anstieg und eine klare orange-rote Lösung erhalten wurde.

30 Innerhalb von 15 Min. wurde sie auf 15°C abgekühlt, wobei Kristallisation des weißen Dihydrochlorids einsetzte und eine breiige Suspension erhalten wurde. Nach 30 Min. Rührzeit wurde der Ansatz innerhalb 15 Min. weiter auf 1°C abgekühlt und eine Stunde

- bei dieser Temperatur nachgerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit 2 mal 10 ml Butanol gewaschen und bei 40°C und 50 mbar unter einem leichten Stickstoffstrom getrocknet. Erhalten wurden 5,60 g (11,21 mmol, 74,8% der Theorie) weißer Feststoff, der gemäß HPLC >99% ee hatte, zu 99,6% aus (XIX) und zu 0,2% aus dia-(XIX) bestand. Ein ¹H-NMR zeigte einen 1-Butanol-Gehalt von 12,0 Gew.-% an. Der Wassergehalt (Karl-Fischer-Titration) betrug 0,99%. Die Chloridtitration ergab 1,97 Äquiv. Chlorid-Ionen pro Mol (XIX).

Beispiel 21:

- 10 Freisetzung der Mannich-Base (I) [R^1 = o-Nitrophenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl, entsprechend einer Verbindung der Formel (XVII)] aus dem Mandelat-Salz (XVIII) [$Y^* = (S)$ -(+)-Mandelsäuresalz] mit NaHCO₃ in Wasser / Aceton gemäß Tabelle 7, Nr. 23:
- 15 In einem 2-Liter-Doppelmantelreaktor (angeschlossen an einen Umlaufkryostaten) mit Temperaturfühler und mechanischem Turbinenrührer wurden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre und unter Rühren 228,6 g (396,6 mmol, 1,0 Äquiv.) Mandelat-Salz (XVIII) (95,6% ee der enthaltenen Mannich-Base (XVII)) in 1143 ml Wasser suspendiert. Die weiße Suspension wurde dann auf +10°C Innentemperatur
- 20 abgekühlt. 66,64 g (793,24 mmol, 2,0 Äquiv.) Natriumhydrogencarbonat wurden zugegeben, gefolgt nach 5 Min. von 114 ml Aceton. Die sich langsam gelb färbende Suspension wurde bei +10°C Innentemperatur gerührt. Die Umsatzkontrolle erfolgte durch Probenahme, Filtration, ¹H-NMR des Feststoffs. Nach 4,5 Stunden waren noch 15,4% Mandelsäure vorhanden, nach 7,4 Stunden noch 9,1%. Nach Rühren über
- 25 Nacht wurde keine Mandelsäure mehr detektiert. Die Suspension wurde abgesaugt und der Filterkuchen 3 mal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde im Vakuumtrockenschrank bei 40°C und ca. 50 mbar getrocknet. Erhalten wurden 168,25 g (396,4 mmol, 99,95% der Theorie) der freien Mannich-Base (XVII) als gelbes Pulver, 96,8% ee (Camph-Methode gemäß Beispiel 1) bzw. 96,2% ee (Piv-Methode gemäß
- 30 Beispiel 2), Schmp. 153-154°C, Restwassergehalt gemäß Karl-Fischer-Titration: 0,32 Gew.-%. ¹H-NMR und HPLC bestätigten, daß es sich um eine einheitliche Verbindung

handelte, die keine Mandelsäure mehr enthielt. $^1\text{H-NMR}$ zeigte außerdem, daß der Gehalt am anti-Diastereomer von (XVII) unter 1% lag.

Beispiel 22:

- 5 Freisetzung der Mannich-Base (I) [$\text{R}^1 = \text{o-Nitrophenyl}$, $\text{R}^2 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^5 = \text{Phenyl}$, entsprechend einer Verbindung der Formel (XVII)] aus dem Mandelat-Salz (XVIII) [$\text{Y} = (\text{S})\text{-}(+)\text{-Mandelsäuresalz}$] mit 2N Natronlauge bei pH-stat 8,5 in Wasser / Ethanol gemäß Tabelle 7, Nr. 21
- 10 Die Reaktion wurde in einem 10-Liter-Doppelmantelreaktor (angeschlossen an einen Umlaufkryostaten) mit Temperaturfühler und mechanischem Glocken-Rührer durchgeführt, an den ein Autotitrator Metrohm STAT-Titrino 718 angeschlossen war. Der Autotitrator war mit 1150 ml 2,00 N Natronlauge befüllt, wurde durch eine in die Reaktionssuspension eintauchende Glaselektrode gesteuert und war auf folgende
- 15 Parameter eingestellt: maximale Dosierate 20 ml/min, minimale Dosierate 4 ml/min, Zeitintervall der Aufzeichnung alle 60 Sek., pH_{max} 8,5. Die Eintropfspitze des Autotitrators tauchte in die Reaktionssuspension ein. Die Manteltemperatur des Reaktors wurde so gesteuert, daß die Temperatur der Reaktionssuspension im Bereich 20-25°C gehalten wurde.
- 20 Bei Raumtemperatur wurde unter Stickstoffatmosphäre und unter Rühren 1311,3 g (2,274 Mol, 1,0 Äquiv.) Mandelat-Salz (XVIII) (94,4% ee der enthaltenen Mannich-Base (XVII); ca. 1,3% Gehalt an anti-Diastereomer von (XVII)) in 5686 ml Wasser suspendiert und 569 ml Ethanol (mit Methylethylketon vergällt) zugefügt. Der pH-Wert
- 25 dieser Suspension (vor Titrationsbeginn) betrug 4,8. Nach Einschalten des Titrators erreichte der pH-Wert kurzfristig maximal pH 9,7. Bereits nach 30 Sek. hatte sich die Reaktionssuspension von bläßgelb nach kräftig gelb verfärbt. Die anfangs hohe Dosiergeschwindigkeit verlangsamte sich mit der Zeit zusehends. Nach 4 Stunden waren 92% der theoretischen Menge Natronlauge zudosiert. Der Ansatz rührte über
- 30 Nacht unter pH-Stat-Bedingungen (pH 8,5). Am nächsten Morgen war die Dosierung zum Erliegen gekommen. Der pH-Wert der Suspension betrug 8,72 und es waren insgesamt 1139,6 ml (100,2% der Theorie) zutitriert worden. Die Suspension wurde

abgesaugt und der Filterkuchen mit 4 mal 500 ml Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde im Vakuumtrockenschrank im Stickstoffstrom 28 Stunden bei 40°C und ca. 100 mbar, dann 70 Stunden bei 25°C und 100 mbar und abschließend noch 20 Stunden bei 40°C im HV (10^{-2} mbar) getrocknet. Erhalten wurden 960,9 g (2,26 Mol, 99,5% der Theorie) der freien Mannich-Base (XVII) als feines hellgelbes Pulver, 95,6% ee (Piv-Methode gemäß Beispiel 2), Schmp. 150-152°C, Restwassergehalt gemäß Karl-Fischer-Titration: 0,35 Gew.-%. $^1\text{H-NMR}$ und HPLC bestätigten, daß es sich um eine einheitliche Verbindung handelte, die keine Mandelsäure mehr enthielt. $^1\text{H-NMR}$ zeigte außerdem, daß der Gehalt am anti-Diastereomer von (XVII) bei ca. 1,2% lag.

Beispiel 23:

Diastereoselektive Reduktion des optisch aktiven Mandelat-Salzes (III) [$\text{R}^1 = o\text{-Nitrophenyl}$, $\text{R}^2 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^5 = \text{Phenyl}$, $\text{HY} = (\text{S})\text{-}(+)\text{-Mandelsäure}$, entsprechend einer Verbindung der Formel (XVIII)] zum 1,3-Aminoalkohol (XIX) gemäß Tabelle 9, Nr. 18; Solvolyse des Oxazaborinans mit Salzsäure.

In einem 1L-Vierhalsrundkolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter mit aufgesetztem Blasenähler, Innenthermometer und Stickstoffzuleitung wurden 30,0 g (52,0 mmol, 1,0 Äquiv.) des Mandelat-Salzes (XVIII) (96,5% ee der enthaltenen Mannich-Base (XVII)) in 400 ml THF suspendiert und mittels Eisbad auf +1°C abgekühlt. Innerhalb von 10 Min. wurden unter Stickstoffatmosphäre 15,5 ml (156 mmol, 3,0 Äquiv.) Boran-Dimethylsulfid-Komplex (95% ig) bei einer Reaktionstemperatur von +1 bis +3°C zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch innerhalb 15 Min. auf 23°C gebracht, dann 1,5 Stunden nachgerührt. Probenahme / HPLC-Analyse zeigte, daß die Umsetzung von (XVIII) zum Oxazaborinan (C) bereits nach 1 Stunde vollständig war. Das Reaktionsgemisch wurde wieder mit dem Eisbad auf 1°C abgekühlt und dann bei maximal 12°C Innentemperatur langsam 25 ml Wasser zugegeben. Dabei trat starke Gasentwicklung auf und die Lösung wurde schwachgelb. Es wurde solange bei Raumtemperatur nachgerührt, bis die Gasentwicklung beendet war (30 Min.). Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Bei 40°C und ca. 100 mbar wurde das THF aus dem

Reaktionsgemisch abdestilliert. Gegen Ende der Destillation wurde für 5 Min. volles Wasserstrahlvakuum (ca. 20 mbar) angelegt. Nach dem Abkühlen auf +5°C wurden bei max. 20°C Innentemperatur des Reaktionsgemischs langsam 200 ml (2400 mmol) konz. Salzsäure (37% ig) zugetropft, dann 1 Stunde bei 40°C gerührt. Der 1,3-Aminoalcohol (XIX) ging dabei als Hydrochlorid in Lösung und Borsäure fiel aus. Die Suspension wurde über Nacht bei 4°C im Kühlschrank stehen gelassen um die Kristallisation zu vervollständigen. Die Borsäure wurde abgesaugt und mit 40 ml Wasser gewaschen. Sie wog nach der Trocknung im Vakuum 7,23 g (116,9 mmol, 75% der Theorie). Das saure Filtrat hatte ein Gesamtvolumen von 250 ml. In einem 1L-Vierhalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter wurden 96 g (2400 mmol) Natronlauge in 520 ml Wasser gelöst, auf 13°C abgekühlt und dazu, innerhalb von 60 Min. bei max. 15°C Innentemperatur das obige saure Filtrat langsam zugetropft. Der rohe 1,3-Aminoalcohol (XIX) fiel dabei grobkristallin aus. Die Suspension wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit 250 ml Wasser nachgewaschen (Der Niederschlag der beim Einlaufen des Waschwassers ins Filtrat entstand, bestand überwiegend aus polaren Verunreinigungen und wurde deshalb verworfen). Das rohe (XIX) wurde im Vakuumtrockenschrank bei 40°C und ca. 100 mbar getrocknet. Erhalten wurden 20,7 g (48,54 mmol, 93,4% der Theorie) blaßgelber Feststoff. Er wurde in 100 ml Diisopropylether suspendiert und 1 Stunde bei 55°C heftig verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit 100 ml Diisopropylether nachgewaschen und im Vakuum bei 40°C und ca. 100 mbar getrocknet. Erhalten wurden 17,5 g (41,0 mmol, 78,9% der Theorie) blaßgelbes Pulver, das gemäß HPLC-Analyse 95%ig war, 3,1% des Diastereomeren dia-(XIX) und 1,8% Nebenprodukte enthielt.

25

Beispiel 24:

Diastereoselektive Reduktion eines optisch aktiven Mannich-Salzes (III) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = Phenyl$, $HY^* = (+)$ -DPWS] zum 1,3-Aminoalcohol der allgemeinen Formel (II), entsprechend einer Verbindung der Formel (XIX) gemäß Tabelle 10, Nr. 5; Solvolyse des Oxazaborinans mit Salzsäure.

30

In einem 250ml-Vierhalsrundkolben mit KPG-Rührer, Septum, Blasenähler, Innenthermometer und Stickstoffzuleitung wurden 10,0 g (8,57 mmol; gemäß $^1\text{H-NMR}$ -Bestimmung des Verhältnisses der Verbindung (XVII) zu DPWS, 16,08 mmol (XVII) enthaltend; 1,0 Äquiv.) des DPWS-Salzes (III) (95,1% ee der enthaltenen Mannich-Base (XVII)) in 100 ml THF suspendiert, anschließend auf 0 bis 5°C Innentemperatur abgekühlt. Unter Stickstoff wurden 7,63 ml (80,45 mmol, 5,0 Äquiv.) Boran-Dimethylsulfid-Komplex (95%ig) per Spritze innerhalb 15 Min. zugetropft. Dann wurde das Eisbad entfernt und die Suspension auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 20 Min. bei Raumtemperatur war eine klare Lösung entstanden. Probenahme und HPLC-Analyse zeigte, daß sich (III) quantitativ zum Oxazaborinan (C) umgesetzt hatte und daß nur wenig Nebenprodukte entstanden waren. Innerhalb 15 Min. wurden 45 ml Wasser zugetropft (Gasentwicklung, starkes Schäumen), wobei die Innentemperatur auf 40°C anstieg. Innerhalb 15 Min. wurden 10 ml 37%ige Salzsäure zugetropft, dann die Innentemperatur auf 60°C erhöht. Nach 15 Min. bei 60°C zeigte HPLC-Analyse keine Borverbindungen mehr an und es war (XIX) als Hauptprodukt entstanden. Mit 30 ml 33%iger Natronlauge wurde der pH-Wert auf 13 gestellt, das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 2 mal 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand (fester Schaum) im Vakuumtrockenschrank bei 40°C und 50 mbar getrocknet. Erhalten wurden 8,11 g blaßgelbes Pulver, das gemäß HPLC-Assay einen Gehalt von 75,1% bezogen auf einen reinen Referenzstandard von (XIX) hatte. Die Ausbeute an (XIX) betrug somit 6,09 g (14,28 mmol, 88,8% der Theorie). Die HPLC-100%-Reinheit war 94,8%, das Verhältnis (XIX) / dia-(XIX) 97,8 : 2,2, die Enantiomerenreinheit 96,8% ee.

25

Beispiel 25:

Diastereoselektive Reduktion eines optisch aktiven Mannich-Salzes (III) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = \text{Phenyl}$, $\text{HY} = (+)$ -DPWS] zum 1,3-Aminoalkohol der allgemeinen Formel (II), entsprechend einer Verbindung der Formel (XIX) gemäß Tabelle 10, Nr. 3; Solvolyse des Oxazaborinans mit Kalilauge.

30

In einem 250ml-Vierhalsrundkolben mit KPG-Rührer, Septum, Blasenähler, Innenthermometer und Stickstoffzuleitung wurden 10,0 g (8,57 mmol; gemäß $^1\text{H-NMR}$ -Bestimmung des Verhältnisses von (XVII) zu DPWS 16,08 mmol (XVII) enthaltend; 1,0 Äquiv.) des DPWS-Salzes (III) (95,1% ee der enthaltenen Mannich-Base (XVII)) in 100 ml THF suspendiert, anschließend auf 0 bis 5°C Innentemperatur abgekühlt. Unter Stickstoff wurden 7,63 ml (80.45 mmol, 5,0 Äquiv.) Boran-Dimethylsulfid-Komplex (95%ig) per Spritze innerhalb 15 Min. zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch unter Erwärmung auf Raumtemperatur rühren gelassen. Nach 30 Min. war eine klare Lösung entstanden. Probenahme und HPLC-Analyse zeigte die vollständige Umwandlung des Edukts zu 91% Oxazaborinan und 9% (XIX) an. Innerhalb 15 Min. wurden 45 ml Wasser, gefolgt innerhalb 15 Min. von 45 ml 20%iger wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung, zugetropft. Dabei trat Gasentwicklung und starkes Schäumen ein und die Innentemperatur stieg auf 40°C an. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60°C geheizt und die Solvolyse des Oxazaborinans zum 1,3-Aminoalkohol (XIX) per HPLC-Monitoring verfolgt. Nach 3 Stunden bei 60°C betrug das Verhältnis (C) / (XIX) 53,3 : 46,7, nach 10 Stunden 19,4 : 80,6, nach 16 Stunden 6,9 : 93,1. Die Solvolyse wurde an dieser Stelle abgebrochen und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde mit 2 mal 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Dichlormethanolösung wurde dann im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand im Vakuum bei 40°C und 50 mbar getrocknet. Erhalten wurden 7,05 g blaßgelbes Pulver, das gemäß HPLC-Assay einen Gehalt von 77.2% bezogen auf einen reinen Referenzstandard von (XIX) hatte. Die Ausbeute an (XIX) betrug somit 5,44 g (12,76 mmol, 79,3% der Theorie). Die HPLC-100%-Reinheit war 93,0%, das Verhältnis (XIX) / dia-(XIX) 98,5 : 1,5, die Enantiomerenreinheit 95,2% ee. 5,5% Oxazaborinan (C) lagen noch unsolvolyt vor.

Beispiel 26:

Diastereoselektive Reduktion eines optisch aktiven Mannich-Salzes (III) [$R^1 = o$ -Nitrophenyl, $R^2 = 2$ -Pyridyl, $R^3 = H$, $R^4 = 2$ -Pyridyl, $R^5 = \text{Phenyl}$, $HY = (+)$ -DPWS] zum 1,3-Aminoalkohol der allgemeinen Formel (II), entsprechend einer Verbindung der

Formel (XIX) gemäß Tabelle 10, Nr. 9; Solvolyse des Oxazaborinans mit Methanol / Methansulfonsäure.

- In einem 250ml-Vierhalsrundkolben mit Magnetrührer, Septum, Blasenähler,
5 Innenthermometer und Stickstoffzuleitung wurden 15,33 g (13,13 mmol; gemäß ¹H-NMR-Bestimmung des Verhältnisses von (XVII) zu DPWS 25,30 mmol (XVII) enthaltend; 1,0 Äquiv.) des DPWS-Salzes (III) (93,2% ee der enthaltenen Mannich-Base (XVII)) in 125 ml THF suspendiert, anschließend auf 0 bis 5°C Innentemperatur abgekühlt. Unter Stickstoff wurden 4,86 g (63,94 mmol, 2,5 Äquiv.) Boran-
10 Dimethylsulfid-Komplex (95%ig) per Spritze innerhalb 15 Min. zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch unter Erwärmung auf Raumtemperatur rühren gelassen. Nach 45 Min. war eine klare Lösung entstanden. Nach 2 Std. war per HPLC kein Edukt mehr nachweisbar. Bei 5°C wurden 20,9 g Methanol innerhalb 15 Min. zugetropft, unmittelbar gefolgt von 4,92 g Methansulfonsäure. Die gelbe Lösung
15 wurde auf 35°C Innentemperatur erwärmt und die Solvolyse des Oxazaborinans (C) per HPLC-Monitoring verfolgt. Nach 4,5 Std. wurden 3,7% (C), 94,2% (XIX) und 2,1% des Diastereomeren dia-(XIX) angezeigt. Nach 6,5 Std. bei 35°C und stehen der Lösung über Nacht bei Raumtemperatur wurden 1,8% (C), 96,9% (XIX) und 1,8% dia-(XIX) detektiert. Die klare, gelbe Lösung wurde im Vakuum am Rotationsverdampfer
20 auf einen Rückstand von 22,95 g eingeengt (gelbes Öl plus Feststoff) und in 15 ml Methanol klar gelöst (Ultraschallbad, 35°C). Diese hochkonzentrierte Methanollösung wurde innerhalb 15 Min. in die Lösung von 10 ml 25%iger Ammoniaklösung in 75 ml Wasser (25°C) getropft, wobei (XIX) sofort ausfiel. Die Suspension wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann abgesaugt. Dieses Rohprodukt hatte gemäß HPLC-
25 Assay gegen einen reinen Referenzstandard von (XIX) einen Gehalt von 88% und ein Verhältnis von (XIX) / dia-(XIX) von 98,1 : 1,9. Es wurde in einer Lösung von 1 ml konz. Ammoniaklösung in 75 ml Wasser resuspendiert und zwei Stunden heftig bei Raumtemperatur verrührt, dann abgesaugt und bei 45°C und 150 mbar getrocknet. Erhalten wurden 11,0 g
30 (25,79 mmol, 101,9 % der Theorie) hellgelbes Pulver, das gemäß HPLC-Assay 96,1%ig gegen Standard war (d.h. korrigierte Ausbeute: 97,9% der Theorie); 93,2% ee und ein unverändertes Verhältnis (XIX) / dia-(XIX) von 98,1 : 1,9 hatte. Dieses grob

gereinigte (XIX) wurde in 66 ml siedendem Diisopropylether 30 Min. heftig verrührt, eine weitere Stunde unter Eisbadkühlung gerührt, dann abgesaugt und bei 50°C im HV (10^{-2} mbar) getrocknet. Erhalten wurden 9,50 g (22,28 mmol, 88,1 % der Theorie) hellgelbes Pulver, das gemäß HPLC-Assay 97,9%ig gegen
5 Standard war (d.h. korrigierte Ausbeute: 86,2% der Theorie), 95,2% ee und ein Verhältnis (XIX) / dia-(XIX) von 99,2 : 0,8 hatte.

Beispiel 27:

Synthese des optisch aktiven Mannich-Salzes der Formel (III) [R^1 = p-Tolyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl] durch Vierkomponenten-Kupplung unter
10 dynamischer Racematspaltung bei Raumtemperatur ; Verwendung von (S)-(+)-Mandelsäure als chiraalem Hilfsstoff [HY^* = (+)-MDLS]] und Ethanol als Lösungsmittel:

In einem 100ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer wurden 30 ml Ethanol (vergällt mit Methylethylketon) vorgelegt. Dazu gab man unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur
15 (22°C) nacheinander 2,32 g (11,76 mmol, 1,00 Äquiv.) 2-Pyridylmethyl-phenyl-ke-ton, 1,40 g (14,70 mmol, 1,25 Äquiv.) 2-Aminopyridin, 1,75 g (14,11 mmol, 1,20 Äquiv.) 4-Tolylaldehyd, 3,65 g (23,52 mmol, 2,00 Äquiv.) (S)-(+)-Mandelsäure. Der mechanische Rührer wurde eingeschaltet und es bildete sich nach wenigen Minuten eine klare gelbe Lösung. Nach 1 Std. waren erhebliche Mengen Niederschlag entstanden. Die
20 Suspension wurde weiter bei Raumtemperatur gerührt. Nach 40 Std. und 64 Std. Reaktionszeit wurden Proben der Suspension (jeweils ca. 50 mg Niederschlag enthaltend) entnommen und der darin befindliche Niederschlag jeweils abgesaugt. Das syn/anti-Verhältnis wurde 1H -NMR-spektroskopisch (nach dem Auflösen der Probe in DMSO- d_6 unmittelbar messen!) bestimmt. Das Diastereomerenverhältnis läßt sich
25 prinzipiell aus den Integralen mehrerer Signale berechnen, am einfachsten aus dem Methyl-Singulett, das für das syn-Isomer bei δ = 2,15 ppm, für das anti-Isomer bei δ = 2,11 ppm liegt. Die optische Reinheit der Mannich-Base wurde, mit der am Ende von Beispiel 27 beschriebenen Prozedur, per Chiralphasen-HPLC-Analyse nach Piv-
Derivatisierung bestimmt.
30 Für beide Proben betrug das aus den NMR-Integralen berechnete syn/anti-Verhältnis 95 : 5. Unter Berücksichtigung des Zeitraums von 3,5 Min., der nach dem Auflösen der Probe fürs Einbringen der Probe ins NMR-Gerät, Proben-Shimmen und

Datenakkumulation benötigt wurde, extrapoliert man aus der Kinetik (Beispiel 28) der syn/anti-Isomerisierung ein ursprüngliches syn/anti-Verhältnis des Niederschlags von >99 : <1. Das Molverhältnis von Mannich-Base zu Mandelsäure betrug in beiden Fällen genau 1:1. Der Enantiomerenüberschuß der Mannich-Base betrug 96,0% ee bei
5 der Probe nach 40 Std. und 97,0 % ee bei der Probe nach 64 Stunden.

Der Niederschlag des Reaktionsansatzes wurde abgesaugt, mit Mutterlauge, dann wenig Ethanol gewaschen, trockengesaugt und im HV getrocknet. Man erhielt 5,66 g (10,4 mmol, 88,2% d.Th.) blaßgelbes Pulver. Unter Berücksichtigung der beiden vorher entnommenen Proben (ca. 100 mg) betrug die Ausbeute 90% d.Th..

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,15 (s, 3H), 5,02 (s, 1H, CHOH des Mandelat-Anions), 5,65 (d, 1H), 5,95 (t, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,25 - 7,48 (m, 11H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,68 (td, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,92 (~d, 1H), 8,46 (~d, 1H).

15 $^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): δ = 20,52 (CH₃), 55,20 (CH), 60,55 (CH), 72,44 (CHOH des Mandelat-Anions), 107,84 (CH), 111,87 (CH), 119,10 (CH), 121,80 (CH), 126,60 - 128,70 (12 Signale, CH), 133,13 (CH), 135,40 (C), 136,50 (CH), 136,63 (CH), 138,95 (C), 140,20 (C), 147,25 (CH), 148,87 (CH), 156,10 (C), 157,90 (C), 174,20 (CO₂-), 196,8 (C=O).

20 Derivatisierung und ee-Bestimmung:

Zu 2-5 mg des Mannich-Salzes in einem Reacti-Vial gibt man 20 μl Pivaloylchlorid, gefolgt von 10 μl Triethylamin. Man beschallt die Lösung 2 Min. im Ultraschallbad.

25 Dann gibt man 500 μl Acetonitril (HPLC grade) hinzu und injiziert 1 μl dieser Lösung auf eine Säule 250 mm x 4,6 mm Chiralpak AS. Isokratische Elution bei 25°C mit 1,0 ml / Min. des Laufmittels 50% Isopropanol / 50% n-Hexan / 0.1% Trifluoressigsäure und UV-Detektion bei 254 nm. Das Hauptisomer (98,5%) wurde mit $t(\text{ret})$ 12,14 Min. eluiert, das Spiegelbild (1,5%) mit $t(\text{ret})$ 7,34 Min.. Eine entsprechend derivatisierte racemische Vergleichsprobe liefert diese beiden Peaks zu je 50%.

30 Beispiel 28:

syn/anti-Isomerisierung des Mannich-Base-Mandelats aus Beispiel 26 in DMSO-d₆-Lösung bei 300K. Kinetik und Gleichgewichtslage der Retro-Mannich / Mannich - Reaktionen:

- 8 mg des Produkts aus Beispiel 27 wurden so rasch wie möglich bei Raumtemperatur in einem ¹H-NMR-Röhrchen in DMSO-d₆ gelöst. Die Probe wurde unverzüglich in das NMR-Gerät (400 MHz, 300,0 K) eingebracht, rasch geshimmt und gemessen. Das erste Spektrum wurde 3,5 Min. nach der Probenauflösung erhalten. Es zeigte syn- und anti-Isomer des Mannichsalzes im Verhältnis 95,1 : 4,9 an. Weitere Spektren der Lösung wurden im Abstand von jeweils 3-4 Min. erhalten. Sie zeigten eine kontinuierliche Zunahme des anti-Isomers zu Lasten des syn-Isomers an. Der Verlauf kann der Graphik und der Tabelle der Anlage entnommen werden. 69 Min. nach Auflösung des Mannich-Salzes wurde das NMR-Monitoring bei einem syn/anti-Verhältnis von 50 : 50 abgebrochen. Eine erneute Messung, 20,5 Std. nach Auflösung des Mannich-Salzes, zeigte ein syn/anti-Verhältnis von 41,5 : 58,5 an. Nach insgesamt 44,5 Std. war dieses Verhältnis unverändert. Das thermodynamische Gleichgewicht der beiden Isomeren wird also in weniger als 20 Std. erreicht und bevorzugt in Lösung das anti-Isomer. Hingegen kristallisierte bei der Vierkomponenten-Kupplung (Beispiel 27) fast reines syn-Isomer, offenbar aufgrund geringerer Löslichkeit, aus. Bereits das 3,5 Min. nach Probenauflösung erhaltene Spektrum zeigt (neben syn- und anti-Isomer des Mannich-Salzes) das Vorliegen der Retro-Mannich-Produkte 2-Pyridylmethyl-phenyl-keton (Formel VI ; Singulett bei $\delta = 4.53$ ppm) und Tolyaldehyd (bzw. entsprechendes Imin) (Formel IV bzw. X, Singulett bei $\delta = 2,40$ und $9,12$ ppm) in geringer, aber signifikanter Menge an. Die beste Ausgleichskurve zwischen den Meßpunkten der Graphik wurde durch Polynombildung 3. Ordnung erzielt. Extrapolation dieser Kurve auf den Zeitpunkt t=0 ergibt, daß der Feststoff ein syn / anti - Verhältnis >99 : <1 hatte.

NMR-Messung Nr.	Zeit nach Proben- auflösung [min]	cis- isomer [%]	trans- isomer [%]
1	3,5	95,1	4,9
2	6,5	92,5	7,5

3	10,5	89,0	11,0
4	13,5	85,0	15,0
5	17,5	81,7	18,3
6	20,5	77,3	22,7
7	24,5	76,8	23,2
8	27,5	71,8	28,2
9	31,5	68,0	32,0
10	34,5	66,2	33,8
11	37,5	63,8	36,2
12	41,5	61,7	38,3
13	44,5	60,1	39,9
14	48,5	58,7	41,3
15	51,5	56,8	43,2
16	55,5	54,5	45,5
17	58,5	53,6	46,4
18	61,5	52,9	47,1
19	65,5	52,0	48,0
20	68,5	50,5	49,5
21	1230	41,5	58,5
22	2670	41,6	58,4

Beispiel 29:

Synthese des optisch aktiven Mannich-Salzes der Formel (III) [R^1 = o-Chlorphenyl, R^2 = 2-Pyridyl, R^3 = H, R^4 = 2-Pyridyl, R^5 = Phenyl] durch Vierkomponenten-Kupplung unter dynamischer Racematspaltung bei Raumtemperatur ; Verwendung von (S)-(+)-Mandelsäure als chiraalem Hilfsstoff [HY^* = (+)-MDLS)] und Ethanol als Lösungsmittel:

In einem 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern wurden 30 ml Ethanol (vergällt mit Methylethylketon) vorgelegt. Dazu gab man unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur (20°C) nacheinander 2,32 g (11,76 mmol, 1,00 Äquiv.) 2-Pyridylmethyl-phenyl-keton, 1,41 g (14,70 mmol, 1,25 Äquiv.) 2-Aminopyridin, 2,03 g (14,11 mmol, 1,20 Äquiv.) 2-Chlorbenzaldehyd, 3,65 g (23,52 mmol, 2,00 Äquiv.) (S)-(+)-Mandelsäure. Der Magnetrührer wurde eingeschaltet und es bildete sich eine gelbe, leicht trübe Lösung. Nach 30 Min. Reaktionszeit hatte die Trübung deutlich zugenommen, nach 1 Std. waren bereits deutliche Mengen Niederschlag entstanden. Der Ansatz rührte bei Raumtemperatur übers Wochenende. Nach insgesamt 3, 4, 5, 6 und 7 Tagen Reaktionszeit wurden Proben (jeweils ca. 50 mg) entnommen. Derivatisierung mit Pivaloylchlorid und HPLC-Analyse, analog zu Beispiel 27, ergab folgende

Enantiomerenüberschüsse: 97,2% ee, 97,4% ee, 97,6% ee, 98,2% ee, 98,4% ee. Das Hauptisomer wurde mit $t(\text{ret}) = 9,38$ Min eluiert, das Spiegelbild mit $t(\text{ret}) = 6,31$ Min.. Eine entsprechend derivatisierte racemische Vergleichsprobe liefert diese beiden Peaks zu je 50%.

- 5 In $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (400 MHz, DMSO-d_6) der Proben war das anti-Isomer nicht nachweisbar (d.h. syn/anti $\gg 99:1$), ebenso kein o-Chlorbenzaldehyd bzw. dessen Imin. Das Retro-Mannich-Produkt 2-Pyridylmethyl-phenylketon war in Spuren nachweisbar.

- Der Niederschlag des Reaktionsansatzes wurde abgesaugt, mit Mutterlauge, dann
10 wenig Ethanol gewaschen, trockengesaugt und im HV getrocknet. Man erhielt 5,77 g (10,19 mmol, 86,7% d.Th.) blaßgelbes Pulver. Unter Berücksichtigung der fünf vorher entnommenen Proben (ca. 250 mg) betrug die isolierte Ausbeute 90.4% d.Th..

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5,02$ (s, 1H, CHOH des Mandelat-Anions), 5,73 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,14 (t, 2H), 7,18 (~td, 1H),
15 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,38 - 7,45 (m, 4H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,67 (td, 1H), 7,87 (m, 3H), 8,48 (dd, 1H).

- $^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 52,65$ (CH), 58,92 (CH), 72,41 (CHOH des Mandelat-Anions), 107,37 (CH), 112,25 (CH), 122,35 (CH), 124,66 (CH), 126,60 - 129,29 (9 Signale, CH), 132,83 (CH), 133,02 (C), 136,30 (C), 136,71 (CH), 136,77
20 (CH), 139,68 (C), 140,22 (C), 147,37 (CH), 148,90 (CH), 156,36 (C), 157,44 (C), 174,09 (CO_2^-), 196,43 (C=O).

Beispiel 30:

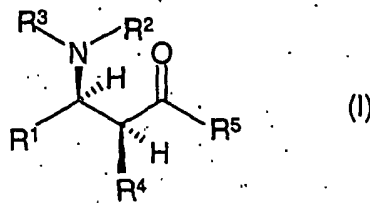
- Synthese des racemischen Mannich-Salzes der Formel (III) [$\text{R}^1 = \text{Phenyl}$, $\text{R}^2 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = 2\text{-Pyridyl}$, $\text{R}^5 = \text{Phenyl}$] durch Vierkomponenten-Kupplung bei
25 Raumtemperatur; Verwendung von (S)-(+)-Mandelsäure als chiralem Hilfsstoff [$\text{HY}^* = (+)\text{-MDLS}$] und Ethanol als Lösungsmittel:

- In einem 100ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer wurden 30 ml Ethanol (vergällt mit
30 Methylethylketon) vorgelegt. Dazu gab man unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur (22°C) nacheinander 2,32 g (11,76 mmol, 1,00 Äquiv.) 2-Pyridylmethyl-phenyl-keton, 1,41 g (14,70 mmol, 1,25 Äquiv.) 2-Aminopyridin, 1,51g (14,11 mmol, 1,20 Äquiv.)

- Benzaldehyd, 3,65 g (23,52 mmol, 2,00 Äquiv.) (S)-(+)-Mandelsäure. Der mechanische Rührer wurde eingeschaltet und es bildete sich eine gelbe, leicht trübe Lösung. Nach 20 Min. war ein Niederschlag entstanden. Die Suspension wurde 3 Tage weiter bei Raumtemperatur gerührt. Eine Probe wurde analog zu Beispiel 27 entnommen und mit
- 5 Pivaloylchlorid derivatisiert. Analyse erfolgte auf einer 250mm x 4,6 mm Säule Chiralpak AD isokratisch mit dem Eluenten 25% Isopropanol / 75% n-Hexan / 0,1% Trifluoressigsäure. Bild und Spiegelbild wurden, ebenso wie bei einer entsprechend derivatisierten racemischen Referenzprobe, im Verhältnis 50 : 50 eluiert [$t(\text{ret}) = 12.25$ und 14.46 Min.]. $^1\text{H-NMR}$ zeigte, daß das Mannich-Mandelatsalz in hoher Reinheit
- 10 vorlag. Diastereomer oder Retro-Mannich-Produkte waren in der NMR-Lösung (DMSO- d_6) in sehr geringer Menge nachweisbar.
- Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin 7 Std. auf 60°C erhitzt, dann auf RT abkühlen gelassen, der Feststoff abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 5,55 g (10,44 mmol, 88,8% d.Th.) blaßgelbes Pulver. Das $^1\text{H-}$
- 15 NMR-Spektrum war unverändert. Derivatisierung ergab, daß die Mannich-Base unverändert racemisch vorlag. Im Gegensatz zu Beispielen 27 und 29 bewirkt (S)-(+)-Mandelsäure im Lösungsmittel Ethanol hier also zwar Bildung der Mannich-Base aus den Reaktanten (IV), (V) und (VI), sowie Kristallisation des Mandelatsalzes, aber keine dynamische Racematspaltung.
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5,02$ (s, 1H, CHOH des Mandelat-Anions), 5,68 (d, 1H), 5,99 (t, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 5H), 7,41 (t, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,70 (t, 1H), 7,87 (d + m, 3H), 8,47 (d, 1H).

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel (I) oder deren Enantiomer,



5

wobei

R¹

1. Wasserstoff,
2. tert.-Butyl-Gruppe oder
- 10 3. ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest R⁶ ist, wobei der Arylrest R⁶ ein carbocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen oder ein heterocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen ist, wobei 1 bis 4 C-Atome durch N, O oder S ersetzt sind, wobei R⁶ unsubstituiert ist oder 1 bis 5 Substituenten trägt, die unabhängig
- 15 voneinander (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Alkanoyl (-CO-(C₁-C₇)Alkyl), Aroyl (-CO-(C₅-C₁₄)Aryl), Fluoro, Chloro, Bromo, Iodo, Hydroxy, (C₁-C₇)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkoxy, (C₅-C₁₄)Aryloxy, (C₁-C₇)Alkanoyloxy, (C₅-C₁₄)Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, -O-CO-SR, -O-CS-NHR, -O-CS-NRR', -O-CS-OR, -O-CS-SR, -O-SO₂-(C₁-C₇)Alkyl, -O-SO₂-(C₅-C₁₄)Aryl, Nitro, -NH-CO-
- 20 R, -NR'-CO-R, -NH-CO-OR, -NR'-CO-OR, -NH-CO-NHR, -NR'-CO-NHR, -NR'-CO-NRR'', Di(C₁-C₇)alkylamino, Di(C₅-C₁₄)arylamino, N-(C₁-C₇)Alkyl-N-(C₅-C₁₄)aryl-amino, (C₁-C₇)Alkylthio, (C₅-C₁₄)Arylthio, (C₁-C₇)Alkylsulfonyl, (C₅-C₁₄)Arylsulfonyl, (C₅-C₁₄)Arylsulfoxidyl, oder ein unsubstituierter Arylrest R⁶ bedeuten,

25

wobei R, R' und R'' jeweils unabhängig voneinander (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl oder (C₅-C₁₄)Aryl bedeuten,

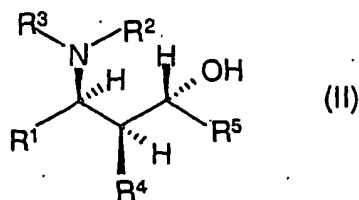
R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff,
2. (C_1-C_7) Alkyl,
wobei (C_1-C_7) Alkyl unsubstituiert oder substituiert ist mit einem Arylrest R^6 ,
- 5 3. (C_3-C_7) Cycloalkyl oder
4. ein Arylrest R^6 bedeutet,

R^5 ein Arylrest R^6 ist.

- 10 2. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei R^6 ein carbocyclischer Arylrest mit 6-10 C-Atomen oder ein heterocyclischer Arylrest mit 6-10 C-Atomen ist, wobei 1 bis 4 C-Atome durch N, O oder S ersetzt sind.
3. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei R^6 ein
- 15 Rest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Pyridyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzochinoliny, Pyridaziny, Pyrimidiny, Pyraziny, Triaziny, Tetraziny, Benzopyridaziny, Benzopyrimidiny, Benzopyraziny (Chinoxaliny), Benzotriaziny, Pyridopyridiny, Pyridochinoliny (Phenanthroliny), Benzochinoxaliny (Phenaziny), Pyrroly, Benzopyrroly (Indoly), Benzoindoly,
- 20 Pyrrozoly, Benzopyrrozoly, Imidazoly, Benzimidazoly, Triazoly, Benzotriazoly, Tetrazoly, Imidazopyrimidiny (9H-Puriny), Furany, Benzofurany, Dibenzofurany, Thiophen, Benzothiophen, Dibenzothiophen, Isoxazoly, Benzisoxazoly, Oxazoly, Benzoxazoly, Oxadiazoly, Benzoxadiazoly, Thiazoly, Benzothiazoly, Isothiazoly, Benzisothiazoly, Thiadiazoly oder Benzthiadiazoly,
- 25 wobei R^6 unsubstituiert oder mit bis zu 5 Substituenten versehen ist, die unabhängig voneinander bedeuten: (C_1-C_7) Alkyl, (C_3-C_7) Cycloalkyl, Fluoro, Chloro, Bromo, (C_1-C_7) Alkoxy, (C_3-C_7) Cycloalkoxy, (C_5-C_{14}) Aryloxy, (C_1-C_7) Alkanoyloxy, (C_5-C_{14}) Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, Nitro, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinoliny, Isochinoliny oder Benzochinoliny.
- 30 4. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^6 ein Rest R^7 ist, der definiert ist als ein Rest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Pyridyl,

- Chinoliny, Isochinoliny oder Benzochinoliny, wobei R^7 unsubstituiert oder mit bis zu 5 Substituenten versehen ist, die unabhängig voneinander bedeuten:
- (C_1 - C_7)Alkyl, (C_3 - C_7)Cycloalkyl, Fluoro, Chloro, Bromo, (C_1 - C_7)Alkoxy, (C_3 - C_7)Cycloalkoxy, (C_5 - C_{14})Aryloxy, (C_1 - C_7)Alkanoyloxy, (C_5 - C_{14})Aroyloxy, -O-
- 5 CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, Nitro, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzochinoliny,
5. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^6 ein Rest R^8 ist, der als ein Rest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Chinoliny definiert ist, und der unsubstituiert oder mit bis zu 5 Substituenten versehen ist, die
- 10 unabhängig voneinander bedeuten: Nitro, Fluoro, Chloro oder Bromo.
6. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest R^7 sind.
- 15 7. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Arylrest R^8 sind.
8. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R^5 ein Rest R^7 , vorzugsweise ein Rest R^8 ist.
- 20 9. Verbindung der Formel (II),



25

wobei

 R^1

1. Wasserstoff,
2. tert.-Butyl-Gruppe oder

3. ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest R^6 ist, wobei der Arylrest R^6 ein carbocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen oder ein heterocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen ist, wobei 1 bis 4 C-Atome durch N, O oder S ersetzt sind,

5 wobei R^6 unsubstituiert ist oder 1 bis 5 Substituenten trägt, die unabhängig voneinander (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Alkanoyl (-CO-(C₁-C₇)Alkyl), Aroyl (-CO-(C₅-C₁₄)Aryl), Fluoro, Chloro, Bromo, Iodo, Hydroxy, (C₁-C₇)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkoxy, (C₅-C₁₄)Aryloxy, (C₁-C₇)Alkanoyloxy, (C₅-C₁₄)Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, -O-CO-SR, -O-CS-NHR, -O-CS-NRR', -O-
10 CS-OR, -O-CS-SR, -O-SO₂-(C₁-C₇)Alkyl, -O-SO₂-(C₅-C₁₄)Aryl, Nitro, -NH-CO-R, -NR'-CO-R, -NH-CO-OR, -NR'-CO-OR, -NH-CO-NHR, -NR'-CO-NHR, -NR'-CO-NRR'', Di(C₁-C₇)alkylamino, Di(C₅-C₁₄)arylamino, N-(C₁-C₇)Alkyl-N-(C₅-C₁₄)aryl-amino, (C₁-C₇)Alkylthio, (C₅-C₁₄)Arylthio, (C₁-C₇)Alkylsulfonyl, (C₅-C₁₄)Arylsulfonyl, (C₅-C₁₄)Arylsulfoxidyl, oder ein unsubstituierter Arylrest R^6
15 bedeuten,

wobei R, R' und R'' jeweils unabhängig voneinander (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl oder (C₅-C₁₄)Aryl bedeuten,

20 R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff,

2. (C₁-C₇)Alkyl,

wobei (C₁-C₇)Alkyl unsubstituiert oder substituiert ist mit einem Arylrest R^6 ,

3. (C₃-C₇)Cycloalkyl oder

25 4. ein Arylrest R^6 bedeutet,

R^5 ein Arylrest R^6 ist,

ausgenommen eine Verbindung der Formel (II), in der R^1 = o-Aminophenyl, R^2 = H, R^3
30 = 2-Pyridyl, R^4 = 2-Pyridyl und R^5 = Phenyl oder 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl sind,

oder ein Enantiomer der Verbindung der Formel (II) oder ein Salz der Verbindung der Formel (II) oder eines Enantiomers der Verbindung der Formel (II).

10. Verbindung der Formel (II) gemäß Anspruch 9, wobei R^6 ein carbocyclischer Arylrest mit 6-10 C-Atomen oder ein heterocyclischer Arylrest mit 6-10 C-Atomen ist, wobei 1 bis 4 C-Atome durch N, O oder S ersetzt sind.
11. Verbindung der Formel (II) gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10, wobei R^6 ein Rest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Pyridyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzochinolinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Tetrazinyl, Benzopyridazinyl, Benzopyrimidinyl, Benzopyrazinyl (Chinoxalinyl), Benzotriazinyl, Pyridopyridinyl, Pyridochinolinyl (Phenanthrolinyl), Benzochinoxalinyl (Phenazinyl), Pyrrolyl, Benzopyrrolyl (Indolyl), Benzoindolyl, Pyrazolyl, Benzopyrazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Benzotriazolyl, Tetrazolyl, Imidazopyrimidinyl (9H-Purinyl), Furanyl, Benzofuranyl, Dibenzofuranyl, Thiophen, Benzothiophen, Dibenzothiophen, Isoxazolyl, Benzisoxazolyl, Oxazolyl, Benzoxazolyl, Oxadiazolyl, Benzoxadiazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Benzisothiazolyl, Thiadiazolyl oder Benzthiadiazolyl, wobei R^6 unsubstituiert oder mit bis zu 5 Substituenten versehen ist, die unabhängig voneinander bedeuten: (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Fluoro, Chloro, Bromo, (C₁-C₇)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkoxy, (C₅-C₁₄)Aryloxy, (C₁-C₇)Alkanoyloxy, (C₅-C₁₄)Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, Nitro, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinolinyl, Isochinolinyl oder Benzochinolinyl.
12. Verbindung der Formel (II) gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, wobei R^6 ein Rest R^7 ist, der definiert ist als ein Rest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinolinyl, Isochinolinyl oder Benzochinolinyl, wobei R^6 unsubstituiert oder mit bis zu 5 Substituenten versehen ist, die unabhängig voneinander bedeuten: (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Fluoro, Chloro, Bromo, (C₁-C₇)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkoxy, (C₅-C₁₄)Aryloxy, (C₁-C₇)Alkanoyloxy, (C₅-C₁₄)Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, Nitro, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzochinolinyl.

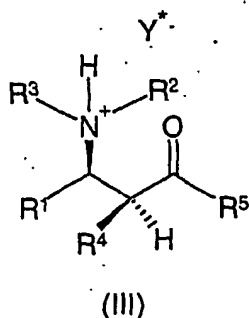
13. Verbindung der Formel (II) gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12, wobei R^6 ein Rest R^8 ist, der als ein Rest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Chinolinyl definiert ist, und der unsubstituiert oder mit bis zu 5 Substituenten versehen ist, die unabhängig voneinander bedeuten: Nitro, Fluoro, Chloro oder Bromo.

14. Verbindung der Formel (II) gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, wobei R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest R^7 sind.

15. Verbindung der Formel (II) gemäß einem der Ansprüche 9 bis 14, wobei R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Arylrest R^8 sind.

16. Verbindung der Formel (II) gemäß einem der Ansprüche 9 bis 15, wobei R^5 ein Rest R^7 , vorzugsweise ein Rest R^8 ist.

17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (III) oder deren Diastereomer,



wobei

R^1

1. Wasserstoff,

2. tert.-Butyl-Gruppe oder

3. ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest R^6 ist, wobei der Arylrest R^6 ein carbocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen oder ein heterocyclischer

Arylrest mit 5-14 C-Atomen ist, wobei 1 bis 4 C-Atome durch N, O oder S ersetzt sind,

wobei R^6 unsubstituiert ist oder 1 bis 5 Substituenten trägt, die unabhängig voneinander (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Alkanoyl (-CO-(C₁-C₇)Alkyl), Aroyl (-CO-(C₅-C₁₄)Aryl), Fluoro, Chloro, Bromo, Iodo, Hydroxy, (C₁-C₇)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkoxy, (C₅-C₁₄)Aryloxy, (C₁-C₇)Alkanoyloxy, (C₅-C₁₄)Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, -O-CO-SR, -O-CS-NHR, -O-CS-NRR', -O-CS-OR, -O-CS-SR, -O-SO₂-(C₁-C₇)Alkyl, -O-SO₂-(C₅-C₁₄)Aryl, Nitro, -NH-CO-R, -NR'-CO-R, -NH-CO-OR, -NR'-CO-OR, -NH-CO-NHR, -NR'-CO-NHR, -NR'-CO-NRR'', Di(C₁-C₇)alkylamino, Di(C₅-C₁₄)arylamino, N-(C₁-C₇)Alkyl-N-(C₅-C₁₄)aryl-amino, (C₁-C₇)Alkylthio, (C₅-C₁₄)Arylthio, (C₁-C₇)Alkylsulfonyl, (C₅-C₁₄)Arylsulfonyl, (C₅-C₁₄)Arylsulfoxidyl, oder ein unsubstituierter Arylrest R^6 bedeuten,

wobei R, R' und R'' jeweils unabhängig voneinander (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl oder (C₅-C₁₄)Aryl bedeuten,

R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander

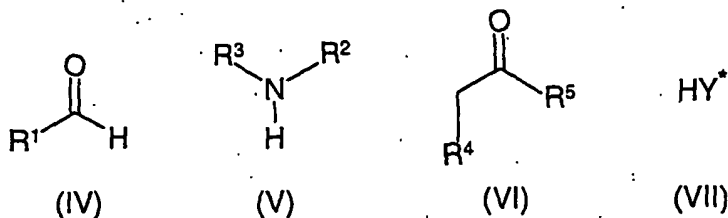
1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₇)Alkyl,
3. (C₃-C₇)Cycloalkyl oder
4. ein Arylrest R^6 bedeutet,

R^5 ein Arylrest R^6 ist,

und wobei das Anion Y^- die konjugierte Base einer optisch aktiven, organischen Brönstedt-Säure (Protonen-Säure) ist,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Verbindungen der Formeln (IV), (V), (VI) und (VII)



wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 in den Verbindungen der Formeln (IV), (V), (VI) und (VII) wie oben definiert sind,

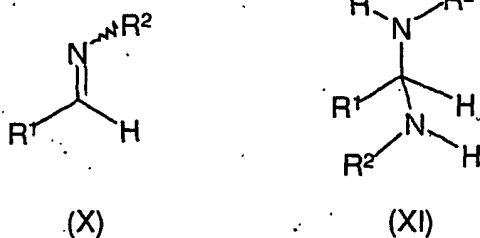
5

in einem geeigneten Lösungsmittel zur Verbindung der Formel (III) umgesetzt werden,

wobei entweder die Verbindungen der Formeln (IV), (V), (VI) und (VII) in einer direkten Mannich-Reaktion gleichzeitig umgesetzt werden,

10

oder zunächst die Verbindungen der Formeln (IV) und (V) zu einem Imin der Formel (X) oder zu einem Aminal der Formel (XI) reagieren, das optional isoliert werden kann,



15

und die Verbindung der Formel (X) oder (XI) anschliessend unter Zusatz der Verbindungen der Formel (VI) und (VII) zu einer Verbindung der Formel (III) umgesetzt werden.

20

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, wobei Y^* eine optisch aktive natürlich vorkommende oder industriell hergestellte Carbonsäure, vorzugsweise aus der Gruppe (R)-(-)-Mandelsäure, (S)-(+)-Mandelsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, (+)-Di-O,O'-pivaloyl-D-weinsäure [(+)-DPWS], (-)-Di-O,O'-pivaloyl-L-weinsäure, [(-)-DPWS], (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-weinsäure, (-)-O,O'-Dibenzoyl-L-

weinsäure, (-)-Di-O,O'-benzoyl-L-weinsäure-mono(dimethylamid), (+)-O,O'-
 Dianisoyl-D-weinsäure [(+)-DAWS], (-)-O,O'-Dianisoyl-L-weinsäure [(-)-DAWS],
 (+)-Di-O,O'-p-Toluy-L-weinsäure, (-)-Di-O,O'-p-Toluy-L-weinsäure, D-(+)-
 Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, L-(+)-Milchsäure, D-(-)-Milchsäure, (S)-(-)-2-
 5 (Phenylaminocarbonyloxy)-propionsäure, (R)-(+)-2-(Phenylaminocarbonyloxy)-
 propionsäure, D-(+)-Gluconsäure, (-)-2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-
 gulonsäure, (D)-(-)-Chinasäure, (-)-3,4,5-Trihydroxy-1-cyclohexen-1-carbonsäure
 [Shikimisäure], (S)-(+)-(2,2-Dimethyl-5-oxodioxolan-4-yl)-essigsäure, (+)-
 Camphersäure, (-)-Camphersäure, (1R)-(+)-Camphansäure, (1S)-(-)-
 10 Camphansäure, (R)-(-)-O-Acetylmandelsäure, (S)-(+)-O-Acetylmandelsäure, (R)-2-
 Phenoxy-propionsäure, (S)-2-Phenoxy-propionsäure, (S)-(+)- α -
 Methoxyphenylessigsäure, (R)-(-)- α -Methoxyphenylessigsäure, (R)-(+)- α -Methoxy-
 α -trifluormethylphenylessigsäure, (S)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethyl-
 phenylessigsäure, (S)-(+)-2-Phenyl-propionsäure, (R)-(-)-2-Phenylpropionsäure,
 15 (R)-(+)-2-Chlor-propionsäure, (S)-(-)-2-Chlor-propionsäure, (R)-(+)-N-(α -
 Methylbenzyl)phthalsäuremonoamid, (S)-(-)-N-(α -Methylbenzyl)
 phthalsäuremonoamid, (R)-(-)-5-Oxotetrahydrofuran-2-carbonsäure, (S)-(+)-5-
 Oxotetrahydrofuran-2-carbonsäure, D-(+)-3-Phenylmilchsäure, L-(-)-3-
 Phenylmilch-säure, L-(+)- α -Hydroxyisovaleriansäure, D-(-)- α -
 20 Hydroxyisovaleriansäure, (+)-Menthylxyessigsäure, (-)-Menthylxyessigsäure,
 (+)-mono-(1S)-Menthylphthalat, (-)-mono-(1R)-Menthylphthalat, (+)-trans-5-
 Norbornen-2,3-dicarbonsäure, (-)-trans-5-Norbornen-2,3-dicarbonsäure, (R)-(+)-
 Methylbernsteinsäure, (S)-(-)-Methylbernstein-säure, (R)-(+)-6-Hydroxy-2,5,7,8-
 tetramethylchroman-2-carbonsäure [(R)-(+)-Trolox[®]], (S)-(-)-6-Hydroxy-2,5,7,8-
 25 tetramethylchroman-2-carbonsäure [(S)-(-)-Trolox[®]], (S)-(+)-2-(4-Isobutylphenyl)-
 propionsäure [(S)-Ibuprofen], (R)-(-)-2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure [(R)-
 Ibuprofen], (+)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure [(+)-Naproxen], (-)-2-(6-
 Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure [(-)-Naproxen], sowie die verfügbaren
 natürlichen oder unnatürlichen α - oder β -Aminosäuren und deren gut zugängliche
 30 Derivate, insbesondere N-acylierte Derivate,

oder eine optisch aktive Sulfonsäure, vorzugsweise (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure, (1R)-(-)-Campher-10-sulfonsäure, (-)-3-Brom-campher-8-sulfonsäure, (+)-3-Brom-campher-10-sulfonsäure,

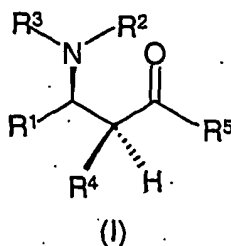
5 oder ein optisch aktives Phosphorsäure-, Phosphinsäure- oder Phosphonsäure-Derivat, vorzugsweise (R)-(-)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-hydrogeni-phosphat, (S)-(+)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-hydrogenphosphat, (+)-Phosphinothricin, (-)-Phosphinothricin,

10 oder ein optisch aktives Phenol, vorzugsweise (R)-(+)- oder (S)-(-)-Binaphthol, ist.

19. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 17 oder 18, wobei das geeignete Lösungsmittel Wasser oder ein organisches Lösungsmittel, oder ein Gemisch von Wasser mit einem organischem Lösungsmittel ist, optional enthaltend ein
15 löslichkeitsverbesserndes Additiv, wobei organische Lösungsmittel in 100%iger Reinheit oder in technischer Qualität vorliegen können, vorzugsweise ein C₁-C₈-Alkohol, verzweigt oder unverzweigt, besonders bevorzugt Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder n-Butanol, oder ein ketonisches Lösungsmitteln, besonders bevorzugt Aceton oder Methyl-ethylketon (MEK), oder
20 ein Ester, besonders bevorzugt Ethylacetat oder n-Butylacetat, oder ein Ether, besonders bevorzugt Tetrahydrofuran, Methyl-tert.-butylether, Diisopropylether, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether (Diglyme), oder ein Kohlenwasserstoff, aliphatisch oder aromatisch, besonders bevorzugt Toluol, oder ein superkritisches Medium, besonders bevorzugt superkritisches Kohlendioxid
25 oder ein halogenierter Kohlenwasserstoff, besonders bevorzugt Dichlormethan, oder ein aprotisch-polares Lösungsmittel, besonders bevorzugt DMF, DMSO oder NMP.

20. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 17 bis 19, wobei in der Reaktion
30 vorhandenes Wasser durch azeotrope Destillation oder den Zusatz wasserbindender Additive, vorzugsweise Magnesiumsulfat oder aktiviertes Molekularsieb entfernt wird.

21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder dessen Enantiomer,



5

wobei

R¹

1. Wasserstoff,
 2. tert.-Butyl-Gruppe oder
 3. ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest R⁶ ist, wobei der Arylrest R⁶ ein carbocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen oder ein heterocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen ist, wobei 1 bis 4 C-Atome durch N, O oder S ersetzt sind,
- wobei R⁶ unsubstituiert ist oder 1 bis 5 Substituenten trägt, die unabhängig
- (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Alkanoyl (-CO-(C₁-C₇)Alkyl), Aroyl (-CO-(C₅-C₁₄)Aryl), Fluoro, Chloro, Bromo, Iodo, Hydroxy, (C₁-C₇)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkoxy, (C₅-C₁₄)Aryloxy, (C₁-C₇)Alkanoyloxy, (C₅-C₁₄)Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, -O-CO-SR, -O-CS-NHR, -O-CS-NRR', -O-CS-OR, -O-CS-SR, -O-SO₂-(C₁-C₇)Alkyl, -O-SO₂-(C₅-C₁₄)Aryl), Nitro, -NH-CO-R, -NR'-CO-R, -NH-CO-OR, -NR'-CO-OR, -NH-CO-NHR, -NR'-CO-NHR, -NR'-CO-NRR'', Di(C₁-C₇)alkylamino, Di(C₅-C₁₄)arylamino, N-(C₁-C₇)Alkyl-N-(C₅-C₁₄)aryl-amino, (C₁-C₇)Alkylthio, (C₅-C₁₄)Arylthio, (C₁-C₇)Alkylsulfonyl, (C₅-C₁₄)Arylsulfonyl, (C₅-C₁₄)Arylsulfoxidyl, oder ein unsubstituierter Arylrest R⁶ bedeuten,

25

wobei R, R' und R'' jeweils unabhängig voneinander (C₁-C₇)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl oder (C₅-C₁₄)Aryl bedeuten,

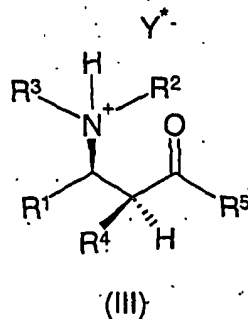
R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff,
2. (C_1-C_7) Alkyl,
wobei (C_1-C_7) Alkyl unsubstituiert oder substituiert ist mit einem Arylrest R^6 ,
- 5 3. (C_3-C_7) Cycloalkyl oder
4. ein Arylrest R^6 bedeutet;

R^5 ein Arylrest R^6 ist,

10 dadurch gekennzeichnet, daß

eine Verbindung der Formel (III)



15 in der die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie oben definiert sind,

unter Zusatz einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird.

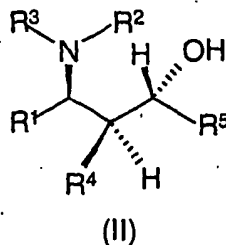
20 22. Verfahren gemäß Anspruch 21, wobei eine geeignete Base ein organisches Amin, vorzugsweise ein (C_1-C_{10}) Trialkylamin, besonders bevorzugt ein (C_1-C_3) trialkylamin, speziell bevorzugt Triethylamin, Diisopropylethylamin, oder ein Alkali- oder Erdalkali-hydrogencarbonat, -carbonate oder -hydroxide ist, vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat oder Natriumhydroxid.

25

23. Verfahren gemäß Anspruch 22, wobei ein geeignetes Lösungsmittel Wasser oder organische Lösungsmittel, oder ein Gemisch von Wasser mit einem organischem Lösungsmittel ist, optional enthaltend ein löslichkeitsverbesserndes Additiv

- 5 24. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 23, wobei das organische Lösungsmittel ein C₁-C₈-Alkohol, verzweigt oder unverzweigt, vorzugsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder n-Butanol, oder ein ketonisches Lösungsmitteln, vorzugsweise Aceton oder Methylethylketon (MEK), oder ein Ester, vorzugsweise Ethylacetat oder n-Butylacetat, oder ein Ether, vorzugsweise
- 10 Tetrahydrofuran, Methyl-tert.-butylether, Diisopropylether, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether (Diglyme), oder ein Kohlenwasserstoff, aliphatisch oder aromatisch, vorzugsweise Toluol, oder ein superkritisches Medium, vorzugsweise superkritisches Kohlendioxid oder ein halogenerter Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Dichlormethan, oder ein aprotisch-polares
- 15 Lösungsmittel vorzugsweise DMF, DMSO oder NMP ist.

25. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (II) oder deren Enantiomer,



20 wobei

R¹

1. Wasserstoff,
 2. tert.-Butyl-Gruppe oder
 3. ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest R⁶ ist, wobei der Arylrest R⁶
- 25 ein carbocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen oder ein heterocyclischer Arylrest mit 5-14 C-Atomen ist, wobei 1 bis 4 C-Atome durch N, O oder S ersetzt sind,

wobei R^6 unsubstituiert ist oder 1 bis 5 Substituenten trägt, die unabhängig voneinander (C_1-C_7) Alkyl, (C_3-C_7) Cycloalkyl, Alkanoyl $(-CO-(C_1-C_7)Alkyl)$, Aryl $(-CO-(C_5-C_{14})Aryl)$, Fluoro, Chloro, Bromo, Iodo, Hydroxy, (C_1-C_7) Alkoxy, (C_3-C_7) Cycloalkoxy, (C_5-C_{14}) Aryloxy, (C_1-C_7) Alkanoyloxy, (C_5-C_{14}) Aroyloxy, -O-CO-NHR, -O-CO-NRR', -O-CO-OR, -O-CO-SR, -O-CS-NHR, -O-CS-NRR', -O-CS-OR, -O-CS-SR, -O-SO₂-(C_1-C_7)Alkyl, -O-SO₂-(C_5-C_{14})Aryl, Nitro, -NH-CO-R, -NR'-CO-R, -NH-CO-OR, -NR'-CO-OR, -NH-CO-NHR, -NR'-CO-NHR, -NR'-CO-NRR'', Di(C_1-C_7)alkylamino, Di(C_5-C_{14})arylamino, N-(C_1-C_7)Alkyl-N-(C_5-C_{14})aryl-amino, (C_1-C_7) Alkylthio, (C_5-C_{14}) Arylthio, (C_1-C_7) Alkylsulfonyl, (C_5-C_{14}) Arylsulfonyl, (C_5-C_{14}) Arylsulfoxidyl, oder ein unsubstituierter Arylrest R^6 bedeuten,

wobei R, R' und R'' jeweils unabhängig voneinander (C_1-C_7) Alkyl, (C_3-C_7) Cycloalkyl oder (C_5-C_{14}) Aryl bedeuten,

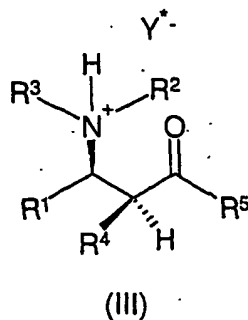
R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff,
2. (C_1-C_7) Alkyl,
wobei (C_1-C_7) Alkyl unsubstituiert oder substituiert ist mit einem Arylrest R^6 ,
3. (C_3-C_7) Cycloalkyl oder
4. ein Arylrest R^6 bedeutet,

R^5 ein Arylrest R^6 ist,

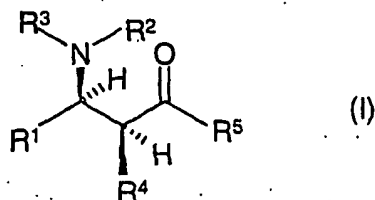
dadurch gekennzeichnet, daß

eine Verbindung der Formel (III)



in der die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie oben definiert sind,

- 5 oder eine Verbindung der Formel (I)



mit einem geeigneten Reduktionsmittel reduziert wird, und anschliessend optional aufgearbeitet und isoliert wird.

10

26. Verfahren gemäß Anspruch 25, wobei das Reduktionsmittel ein Boran- oder Borhydrid-Reagenz, optional in Gegenwart eines chiralen Katalysators ist.

27. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 25 bis 26, wobei das Reduktionsmittel ein achirales Reduktionsmittel, vorzugsweise

15

1. ein Boran-Sulfid-Komplex, besonders bevorzugt Boran-Dimethylsulfid- oder Boran-1,4-Thioxan-Komplex;
2. ein Boran-Etherat, z.B. Boran-Tetrahydrofuran-Komplex;
3. Catecholboran;

20

4. ein Boran-Sulfid-Komplex oder ein Boran-Etherat oder Catecholboran in Gegenwart einer Lewis-Säure, besonders bevorzugt Titanchlorid-triisopropylat $(iPrO)_3TiCl$;

5. ein Boran-Amin-Komplex, besonders bevorzugt Boran-Ammoniak-, Boran-tert. Butylamin-, Boran-N,N-Diethylanilin-, Boran-N-Ethyl-diisopropylamin-, Boran-N-Ethylmorpholin-, Boran-N-Methylmorpholin, Boran-Morpholin-, Boran-Piperidin-, Boran-Pyridin-, Boran-Triethylamin-, Boran-Trimethylamin-Komplex;
- 5 6. ein Boran-Amin-Komplex in Gegenwart einer Lewis-Säure, besonders bevorzugt Titanchlorid-triisopropylat $(iPrO)_3TiCl$;
7. ein Boran-Phosphin-Komplex, besonders bevorzugt Boran-Tributylphosphin oder Boran-Triphenylphosphin-Komplex;
8. eine Kombination eines Borhydrids, besonders bevorzugt Natriumborhydrid
10 oder Tetraalkylammoniumborhydrid, mit einem Reagenz, das zur in situ – Erzeugung von Boran führt, speziell bevorzugt Natriumborhydrid / Iod, Natriumborhydrid / Bortrifluorid-Diethyletherat, Natriumborhydrid / Chlortrimethylsilan; Tetraalkylammoniumborhydrid / Alkylhalogenid (z.B. Methyljodid) in Dichlormethan oder das Zweiphasengemisch eines
15 Alkylbromids und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumborhydrid und katalytischen Mengen eines quaternären Onium-Salzes als Phasentransfer-Katalysator;
9. ein Borhydrid eines ein- oder zweiwertigen Metallkations, besonders bevorzugt Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Zinkborhydrid, oder ein
20 Tetraalkylammoniumborhydrid, mit oder ohne Gegenwart eines Cer(III)-Salzes als Additiv;
10. Diboran (B_2H_6),

oder ein Reduktionsmittel enthaltend einen oder mehrere optisch aktive
25 Katalysatoren ist, vorzugsweise

1. ein Borhydrid eines ein- oder zweiwertigen Metallkations, besonders bevorzugt Natriumborhydrid, in Gegenwart katalytischer Mengen eines optisch aktiven Aldiminato-Kobalt(II)-Komplexes, z.B. (1S,2S)-N,N'-Bis[3-oxo-2-(2,4,6-trimethylbenzoyl) butylidene]-1,2-diphenylethylendiaminato Kobalt(II) (S)-MPAC, mit oder ohne Gegenwart von Tetrahydrofurfurylalkohol als Co-Ligand;
30
2. ein Borhydrid eines ein- oder zweiwertigen Metallkations, besonders bevorzugt Natriumborhydrid, katalysiert durch einen Rhodium-Komplexes, der durch

Koordination von zwei Molekülen optisch reinem 1,3-Aminoalkohol (II) pro Molekül $[(\mu^5)\text{-Pentamethyl-cyclopentadienyl}]\text{-rhodiumdichlorid-Dimer}$ entsteht;

3. CATHyTM – Katalysatoren aus dem Cyclopentadienyl-rhodiumchlorid-Dimer und chiralen 1,2-Aminoalkoholen,

5

28. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 25 bis 27, wobei das Reduktionsmittel ein Boran-Sulfid-Komplex, ein Boran-Etherat, Natriumborhydrid oder ein asymmetrischer Natriumborhydrid-Reduktionsmittel enthaltend einen in situ Katalysators, der durch Koordination von $[(\mu^5)\text{-Pentamethylcyclopentadienyl}]\text{-rhodiumdichlorid-Dimer}$ an den optisch aktiven 1,3-Aminoalkohol (II) erzeugt wird, ist.

10

29. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 25 bis 28, wobei das Reduktionsmittel ein Boran-Dimethylsulfid- oder Boran-Tetrahydrofuran-Komplex ist.

15

30. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 25 bis 29, wobei die Verbindung der Formel (II) durch saure Solvolyse und/oder durch Kristallisation aufgearbeitet wird.

20

Abbildung 1

AVENTIS
Process-Development
Analytical Laboratory
Building : D-729

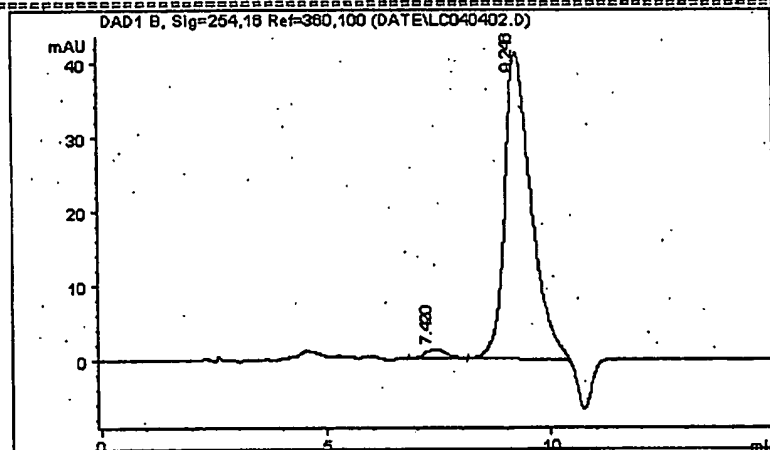
=====

Operator : J. Ortiga
Data file name : C:\HPCHEM\1\DATA\DATE\LC040402.D
Date / Time : 04.04.2001 14:36:27 Injection : 2.00 µl
Vial - Number : 2
Sample Name : 2955

Method Name : C:\HPCHEM\1\METHODS\POSITIVE\CHIRADEX\MIX17.M
SAMPLE INFO : Charge 4 Probe 3.1

Method Info : COLUMN: CHIRADEX 5 µm 250*4 mm
MOBILE PHASE: A: 1% TEA-CH3COOH PH 4,1
B: CH3CN
A:B 82,5:17,5
UV - 254 nm nm
FLOW : 1 ml/min

----->



DAD1 B, Sig=254,16 Ref=360,100

Peak Number	RT [min]	Area counts	Area %	Name
1	7.42	40.18	2.33	
2	9.25	1685.66	97.67	
Result:		1725.85	100.00	

=====

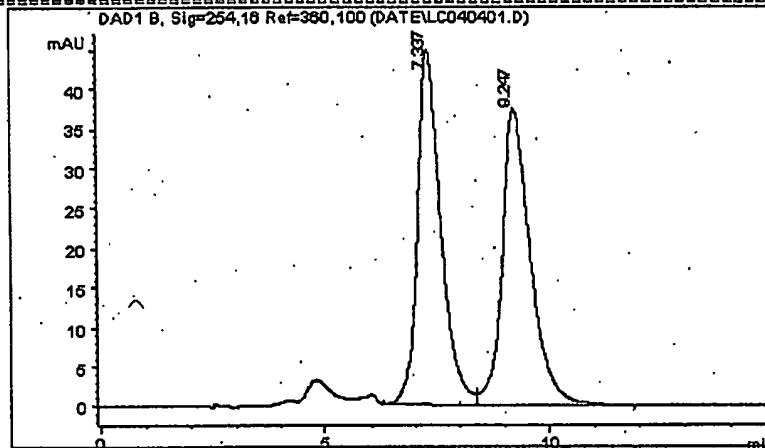
Abbildung 2

AVENTIS
Process-Development
Analytical Laboratory
Building : D-729

Operator : J. Ortiga
Data file name : C:\HPCHEM\1\DATA\DATE\LC040401.D
Date / Time : 04.04.2001 14:20:10 Injection : 2.00 µl
Vial - Number : 1
Sample Name : 1453 SP5 Piv.

Method Name : C:\HPCHEM\1\METHODS\POSITIVE\CHIRADEX\MIX17.N
SAMPLE INFO : Racemat

Method Info : COLUMN: CHIRADEX 5 µm 250*4 mm
MOBILE PHASE: A: 1% TEA-CH3COOH PH 4,1
B: CH3CN
A:B 82,5:17,5
UV - 254 nm nm
FLOW : 1 ml/min



DAD1 B, Sig=254,16 Ref=360,100

Peak Number	RT [min]	Area counts	Area %	Name
1	7.34	1613.82	49.49	
2	9.25	1646.89	50.51	
Result:		3260.71	100.00	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 20392 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 April 2000 (2000-04-13) cited in the application page 1, line 6,7 page 12, line 23,24 Seite 13, Reaktionsschema Seite 13, Formel VIII page 14, line 2 Seite 31, Formel 1c page 32 --- -/--	1-16



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2003

Date of mailing of the international search report

14/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04127

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 20393 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 April 2000 (2000-04-13) page 1, line 18,19 page 8, line 18 - line 20 Seite 10, Schema 1 Seite 10, Formel IV page 11, line 13,14 Seite 29, Beispiel 1 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04127

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0020392	A	13-04-2000	DE 19845405 A1	20-04-2000
			AU 757871 B2	06-03-2003
			AU 5979599 A	26-04-2000
			BR 9915967 A	28-08-2001
			CA 2345369 A1	13-04-2000
			CN 1321148 T	07-11-2001
			WO 0020392 A1	13-04-2000
			EP 1117645 A1	25-07-2001
			HU 0103877 A2	28-02-2002
			JP 2002526529 T	20-08-2002
			PL 347107 A1	25-03-2002
			TR 200100894 T2	22-10-2001
			US 6245744 B1	12-06-2001
			US 2002042381 A1	11-04-2002
			US 2002177610 A1	28-11-2002
WO 0020393	A	13-04-2000	DE 19845406 A1	13-04-2000
			AU 757689 B2	06-03-2003
			AU 6192699 A	26-04-2000
			BR 9915027 A	17-07-2001
			CA 2345985 A1	13-04-2000
			CN 1391558 T	15-01-2003
			WO 0020393 A1	13-04-2000
			EP 1117642 A1	25-07-2001
			HU 0103533 A2	28-02-2002
			JP 2002526530 T	20-08-2002
			PL 347096 A1	25-03-2002
			TR 200100896 T2	21-09-2001
			US 6596728 B1	22-07-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04127

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 20392 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. April 2000 (2000-04-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 6,7 Seite 12, Zeile 23,24 Seite 13, Reaktionsschema Seite 13, Formel VIII Seite 14, Zeile 2 Seite 31, Formel 1c Seite 32 --- -/-	1-16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

6. August 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04127

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 00 20393 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. April 2000 (2000-04-13) Seite 1, Zeile 18,19 Seite 8, Zeile 18 - Zeile 20 Seite 10, Schema 1 Seite 10, Formel IV Seite 11, Zeile 13,14 Seite 29, Beispiel 1</p>	1-16

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-30 (teilweise)

Verbindungen der Formel (I) und (II) mit Substituenten R1.

2. Ansprüche: 1-30 (teilweise)

Verbindungen der Formel (I) und (II) mit Substituenten R2.

3. Ansprüche: 1-30 (teilweise)

Verbindungen der Formel (I) und (II) mit Substituenten R3.

4. Ansprüche: 1-30 (teilweise)

Verbindungen der Formel (I) und (II) mit Substituenten R4.

5. Ansprüche: 1-30 (teilweise)

Verbindungen der Formel (I) und (II) mit Substituenten R5.

6. Ansprüche: 1-30 (teilweise)

Verbindungen der Formel (I) und (II) mit Substituenten R6.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04127

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04127

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0020392 A	13-04-2000	DE 19845405 A1	20-04-2000
		AU 757871 B2	06-03-2003
		AU 5979599 A	26-04-2000
		BR 9915967 A	28-08-2001
		CA 2345369 A1	13-04-2000
		CN 1321148 T	07-11-2001
		WO 0020392 A1	13-04-2000
		EP 1117645 A1	25-07-2001
		HU 0103877 A2	28-02-2002
		JP 2002526529 T	20-08-2002
		PL 347107 A1	25-03-2002
		TR 200100894 T2	22-10-2001
		US 6245744 B1	12-06-2001
		US 2002042381 A1	11-04-2002
		US 2002177610 A1	28-11-2002
WO 0020393 A	13-04-2000	DE 19845406 A1	13-04-2000
		AU 757689 B2	06-03-2003
		AU 6192699 A	26-04-2000
		BR 9915027 A	17-07-2001
		CA 2345985 A1	13-04-2000
		CN 1391558 T	15-01-2003
		WO 0020393 A1	13-04-2000
		EP 1117642 A1	25-07-2001
		HU 0103533 A2	28-02-2002
		JP 2002526530 T	20-08-2002
		PL 347096 A1	25-03-2002
		TR 200100896 T2	21-09-2001
		US 6596728 B1	22-07-2003